

Aus der Chirurgischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Serumgastrin und duodenogastrischer Gallereflux
nach selektiv-proximaler Vagotomie (SPV)
mit und ohne Pyloroplastik**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Manfred Zimmermann
aus Krefeld

Mainz 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Serumgastrin und duodenogastrischer Gallereflux
nach selektiv-proximaler Vagotomie (SPV)
mit und ohne Pyloroplastik**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Manfred Zimmermann
aus Krefeld

Mainz 1979



Fachbereichsdekan : Professor Dr.med. J.E. Altwein

1. Gutachter : Professor Dr.med. M. Rothmund

2. Gutachter : Professor Dr.med. K.H. Holtermüller

Inhaltsverzeichnis

1. Die Vagotomie
 - 1.1. Entwicklung der Vagotomie
 - 1.2. Technik der selektiv-proximalen Vagotomie (SPV)
 - 1.3. Neuere Ergebnisse der SPV
2. Gastrin
 - 2.1. Entdeckung des Gastrins
 - 2.2. Chemie des Gastrins
 - 2.3. Physiologie des Gastrins
 - 2.4. Wirkung von Gastrin auf die Verdauungsorgane
 - 2.5. Serumgastrinbestimmung mit dem Radioimmunoassay
 - 2.6. Gastrin und Ulcus duodeni
3. Pathophysiologie des duodenogastrischen Gallerefluxes
4. Fragestellung
5. Patienten und Methodik
 - 5.1. Patienten
 - 5.2. Der Gastrinstimulationstest (GST)
 - 5.3. Der Pentagastrintest (PGT) und die Bromthaleinrefluxprüfung (BRP)
6. Ergebnisse
 - 6.1. Serumgastrinbestimmungen
 - 6.2. Messung des duodenogastrischen Gallerefluxes
 - 6.3. Pentagastrintest
7. Diskussion
8. Zusammenfassung
9. Literaturverzeichnis

1. Die Vagotomie

1.1. Entwicklung der Vagotomie

Die Auswirkungen einer Vagusdurchtrennung wurden schon im 19. Jahrhundert untersucht. BRODIE (1814) und BERNARD (1858) beobachteten nach Durchtrennung des Nervus vagus bei Versuchstieren einen Rückgang der Magensekretion und der Magenkontraktionen. PAWLOW und SCHUMOVA-SIMANOWSKAJA zeigten 1889, daß nach subdiaphragmaler, bilateraler Vagotomie Volumen und Azidität des Magensaftes verringert wurden.

Die klinische Anwendung der Vagotomie zur Behandlung von tabischen Krisen wurde zum ersten Mal 1889 von JABOULAY, der den Effekt der Exzision des Ganglion coeliacum studiert hatte, vorgeschlagen. Ausgeführt wurden die ersten Vagotomien bei Tabes dorsalis von EXNER (1911) und SCHWARTZMANN (1914). Sie wandten die bilaterale trunkuläre Vagotomie bei tabischen Krisen in Verbindung mit einer Gastroenterostomie oder Gastrostomie an. Postoperativ kam es in den meisten Fällen jedoch zu einer Magenatonie, sowie einer verzögerten Magenentleerung und zum Auftreten von Peritonitiden.

BIRCHER erzielte 1920 in 150 Fällen von nicht komplizierten Magengeschwüren und Magenschleimhautentzündungen infolge von Übersäuerung gute Ergebnisse durch eine partielle Vagotomie. Seine Technik bestand darin, die Äste des vorderen N. Vagus längs der kleinen Magenkurvatur zu durchtrennen, während der hintere Vagus in der Bursa omentalis aufgesucht wurde.

LATARJET berichtete 1922 über eine selektive Vagotomie mit Gastroenterostomie bei Patienten mit tabischen Krisen, Gastropathien oder Duodenalgeschwüren. Er kombinierte die Vagotomie mit einer Pyloroplastik oder einer Pylorusresektion bei Patienten mit Magenausgangsstenose.

DRAGSTEDT und SCHAFFER fügten 1945 eine "Gastroenterostomia posterior retrocolica" hinzu , um die nach früheren Operationen aufgetretenen Magenentleerungsstörungen zu vermeiden. Ähnliche Fortschritte wurden durch die Kombination von trunkulärer Vagotomie mit einer Pyloroplastik nach HEINEKE-MIKULICZ erzielt (WEINBERG, 1951).

Um das Postvagotomie-Syndrom zu vermeiden , führte JACKSON 1948 die selektive Vagotomie , die Durchtrennung nur der zum Magen ziehenden Vagusäste mit Gastroenterostomie ein. Die Erhaltung der hepatischen und coeliakalen Äste des Vagus garantierte eine vollständige und sichere Denervierung des Magens und vermied weitgehend Motilitätsstörungen der Gallenblase , Diarrhoen und andere unerwünschte Nebenwirkungen auf die Verdauungsorgane. Zur gleichen Zeit und unabhängig davon wurde diese Art der Vagotomie von MOORE und FRANKSSON erprobt. Sie schlugen jedoch eine vordere und hintere Vagotomie ohne Drainageoperation vor. HARKINS et al. kombinierten 1953 in 40 - 50 % ihrer Fälle eine selektive Vagotomie mit der Billroth-I-Resektion ("combined operation").

Nach klinischen Untersuchungen über den Effekt der Fundektomie beim Ulcus duodeni entwickelte HOLLE die selektiv-proximale Vagotomie. Sie besteht in einer vollständigen Denervierung der Cardia-Fundus-Corpus-Region mit sorgfältiger Durchtrennung aller dorthin führenden Vagusfasern unter Erhaltung der antralen Innervation , wobei ebenfalls die Duodenal- , Leber- und Darmäste des Vagus geschont werden. HOLLE und HART (1967) , HEDENSTEDT und LUNDQUIST (1968) und IMBERG (1969) sprachen sich dafür aus , die selektiv-proximale Vagotomie mit einer Pyloroplastik zu verbinden.

AMDRUP und GRIFFITH stellten im Gegensatz dazu 1969 fest , daß bei Verzicht auf eine Drainageoperation keine Magenstase auftritt. AMDRUP und JENSEN , sowie JOHNSTON und WILKINSON wandten seit 1969 die nur Magenfundus und -Corpus betreffende Vagotomie klinisch an. Sie bezeichneten diesen Eingriff als

"Parietalzellenvagotomie" bzw. "Hochselektive Vagotomie".

HOLLE und HART (1967) , DE MIGUEL (1970) , WASTELL et al. (1970) , GRASSI (1971) , HEDENSTEDT et al. (1972) und ROSATI (1973) benützen für diese Operationsmethode die Bezeichnung "Selektiv-proximale Vagotomie" , (S P V).

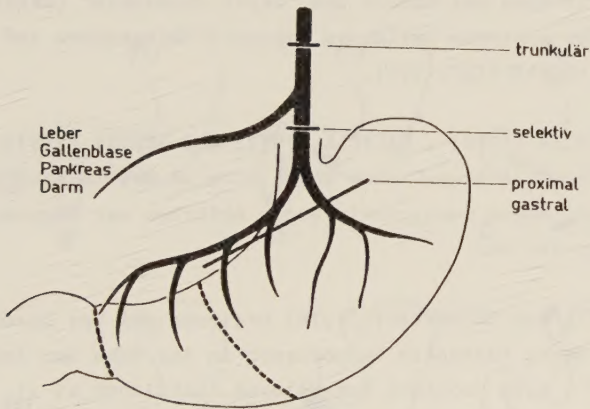


Abbildung 1 : Schematische Darstellung der einzelnen Vagotomieformen (proximal gastral = selektiv-proximal)

1.2. Technik der selektiv-proximalen Vagotomie

Die selektiv-proximale Vagotomie (SPV) beginnt am oberen Ast des sog. Krähenfußes und besteht im Prinzip in einer ascendierenden Skelettierung der kleinen Magenkurvatur und desabdominellen Ösophagus mit partieller Abtrennung des Omentum minus von der kleinen Kurvatur. Der vordere und hintere Latarjet'sche Nerv und seine zum Antrum führenden Äste (Krähenfuß) werden erhalten. Zum Magenfundus und -Corpus führende Vagusfasern werden durchtrennt. Im Rahmen der Skelettierung der kleinen Kurvatur müssen Äste der Arteria gastrica sinistra durchtrennt werden (JOHNSTON u. WILKINSON, 1970 ; AMDRUP u. JENSEN, 1970 ; WASTELL, 1972 ; GOLIGHER, 1974 ; BURGE, 1976 ; HEDENSTEDT, 1976 ; LARGIADER et al., 1976).

LARGIADER et al. (1976) präparieren den abdominellen Ösophagus in einer Länge von 2,5 bis 3 cm. BURGE (1976) legt den Ösophagus in einer Länge von 5 - 7 cm frei, identifiziert und durchtrennt kleine Vagusfasern auf seiner Vorderwand und inzidiert das Gewebe am hinteren Ösophagogastralen Übergang zwischen Ligaturen. Dabei ist es wichtig, in Höhe der Cardia den "Nervo criminalis" (GRASSI, 1971), einen in seiner Anatomie variablen Vagusast aufzusuchen und zu durchtrennen (HEDENSTEDT, 1976).

AMDRUP und JENSEN (1970), WASTELL (1972) und GRASSI (1971) stellen die Corpus/Antrum-Grenze durch eine pH-Metrie oder nach einer ca. 6 cm langen Gastrotomie durch Anfärben der Magenschleimhaut mit Kongo-Rot dar.

JOHNSTON (1972) und HEDENSTEDT (1976) beginnen mit der Durchtrennung der zum Magen führenden Vagusfasern in der Nähe der Inzisurea angularis, 5 - 8 cm proximal des Pylorus. LARGIADER et al. (1976) haben die untere Grenze der Vagotomie auf 7 cm proximal des Pylorus festgelegt. Ihrer Ansicht nach liegt dieser Punkt meistens zwischen dem mittleren und dem linken Endstrahl des Ramus antralis (der mittleren und linken Zehe des Krähenfusses), etwa am Übergang von Antrum- zu Corpusschleimhaut.

LARGIADER et al. (1976) verzichten auf eine Pyloroplastik, sofern der Ramus antralis des N. Vagus intraoperativ sicher geschont wurde und keine organische Pylorusstenose vorliegt. Als Kriterium für eine Pylorusstenose gilt bei LARGIADER nur noch der röntgenologische Nachweis eines Retentionsmagens oder der endoskopische Nachweis von Speiseretention trotz 12-stündiger Nahrungskarenz. TANNER (1976) empfiehlt ebenfalls nur bei einer Pylorusstenose oder einer Ulkusnarbe im Pylorus selbst eine minimale Pyloroplastik.

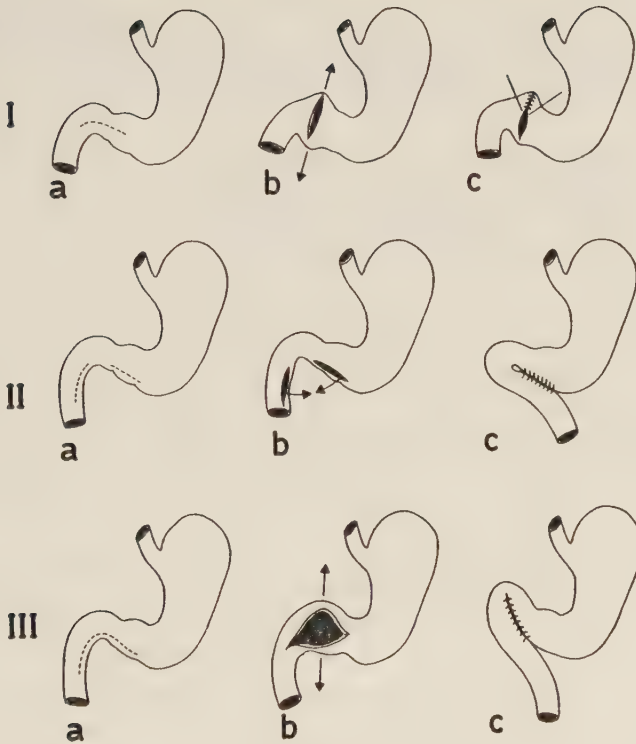


Abbildung 2: Pyloroplastik nach HEINEKE-MIKULICZ (I) ,
JABOULAY (II) und FINNEY (III)

1.3. Neuere Ergebnisse der SPV

Nach korrekter trunkulärer , selektiver oder selektiv-proximaler Vagotomie wird eine Reduktion der Basalsekretion um 60 - 80 % , der stimulierten Sekretion um 50 - 60 % und der Spitzensekretion um ca. 50 % erreicht (AMDRUP u. GRIFFITH, 1969 ; WASTELI, 1972 ; SÄUBERLI et al., 1975 ; LARGIADER et al., 1976).

Sekretionsleistung	Definition	Reduktion durch Vagotomie
BAO (= basic acid output)	HCL-Sekretion während 4 X 15 Min. ohne Stimulation	60 - 80 %
MAO (= maximal acid output)	HCL-Sekretion während 4 X 15 Min. nach Stimulation	50 - 60 %
PAO (= peak acid output)	Summe der beiden höchsten nebeneinanderliegenden 15-Min. Werte mal 2	50 %

Tabelle 1: Definition der Sekretionsleistungen des Magens
(Meßgröße : mval/l)

Die postoperative Letalitätsrate betrug in einem großen Patientenkollektiv von HOLLE et al. (1972) 0,68 %. AMDRUP et al. (1974) hatten keinen einzigen Todesfall nach insgesamt 271 selektiv-proximalen Vagotomien. Bei 108 nach 2 - 4 Jahren nachuntersuchten Patienten war nach klinischen Kriterien (Visick-grading) die SPV zu 65,8 % perfekt , zu 22,2 % sehr gut , 7,4 % gut und 0,4 % mäßig.

Diarrhoen verschiedener Schweregrade wurden nach SPV in 2 - 8 % der Fälle festgestellt (DE MIGUEL, 1970 ; HEDENSTEDT et al., 1972 ; JOHNSTON et al., 1972 ; GRASSI et al., 1973 ; LIEDBERG u. OSCARSON, 1973 ; LJAVAG u. ROLAND, 1973 ; MADSEN u. KRONBORG, 1973).

	gelegentl. Diarrhoe	schwere Diarrhoe	Dumping	Galleerbrechen
SPV	5 %	2 %	0,6-6 %	2 %
SV-P	15 %	5 %	32 %	8 %
TV-P	25 %	5 %	11 %	11 %

Tabelle 2: Vergleich von Nebenwirkungen nach selektiv-proximaler Vagotomie (SPV) , selektiver Vagotomie und Pyloroplastik (SV-P) und trunkulärer Vagotomie und Pyloroplastik (TV-P) ; (gesammelte Daten nach JOHNSTON, 1972, 1975 ; DE MIGUEL, 1972 ; HUMPHREY et al., 1972 ; CLARKE u. ALEXANDER-WILLIAMS, 1973 ; HOLLE et al., 1972).

HUMPHREY et al. (1972) und JOHNSTON (1972) beobachteten nach SPV Dumpingbeschwerden in 6 % ihrer Fälle. Bei HOLLE et al. (1972) war das postoperative Dumpingsyndrom mit 0,6 - 2 % in 590 Fällen von SPV sehr selten.

In mehreren großen Kollektiven wurden bei kurzfristigen Untersuchungen nach SPV keine Rezidive gefunden (WASTELL et al., 1970 ; GRASSI et al., 1973 ; LIAVAG u. ROLAND, 1973 ; ANDRUP et al., 1974). JOHNSTON berichtete 1975 über eine Rezidivrate von 0,7 % nach 2 - 4 Jahren , während MOBERG und HEDENSTENT (1973) in 6 % und GOLIGHER (1974) in 4 % ihrer Fälle Rezidive beobachteten. WASTELL berichtete 1972 über 13 % Rezidive ; KRONBORG und MADSEN fanden 1975 sogar 22 % Rezidive. Im Mittel liegt die Rezidivquote nach SPV nach 2 - 5 Jahren bei 6 - 8 %.

2. Gastrin

2.1. Entdeckung des Gastrins

EDKINS entdeckte 1905 , daß die Magensekretion durch eine im Antrum gebildete Substanz chemisch beeinflusst wird. Diese Substanz wurde von ihm als "GASTRIN" bezeichnet. Den definitiven Beweis für die Existenz dieses Hormons erbrachte GROSSMANN : nach Implantation einer Fundustasche unter die Milchdrüse des Hundes und Dehnung des Antrums wurde von der denervierten , transplantierten Fundustasche vermehrt saures Sekret sezerniert ; nach Transplantation einer Antrumtasche und Dehnung des Fundus unterblieb diese Reaktion (GROSSMANN et al., 1948).

2.2. Chemie des Gastrins

Die Struktur des Gastrins beim Menschen wurde 1964 von GREGORY et al. aufgeklärt.

Das Gastrinmolekül ist ein lineares Polypeptid aus 17 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von etwa 2100. Beide Endgruppen sind

Die hauptsächlichen Stimuli für die Gastrinfreisetzung sind Dehnung des Antrums und chemische Reizung der G-Zellen , sowie direkte vagale Beeinflussung (GROSSMANN,1970).

Der vagale Anteil der Gastrinfreisetzung über lange Reflexbogen ist gering , während die kurzen , intramuralen Reflexbogen genug Gastrin freisetzen können , um eine Säuresekretion auszulösen. Bei der Nahrungsaufnahme sind sowohl die langen zentralen , als auch die kurzen intramuralen Reflexbogen an der Gastrinfreisetzung , und somit an der Magensekretion beteiligt (DRAGSTEDT,1969 ; GROSSMANN,1970) - s. Abb.4.

Nach H-Ionenfreisetzung durch Gastrinstimulation am Erfolgsorgan , den Parietalzellen , wird die Gastrinausschüttung durch einen Rückkopplungsmechanismus - also Regulation mit negativer Rückwirkung , sog. "Säurebremse" - gehemmt (SÄUBERLI et al.,1974 ; VATIER u. BONFILS,1976).

Die Freisetzung von Gastrin ist pH-abhängig , wobei das pH-Optimum für verschiedene chemische Stimuli unterschiedlich ist (DURKIN u. KUCERA,1972). BROOKS et al. (1971) zeigten , daß unterhalb eines pH von 3 im Antrum kein Gastrin mehr freigesetzt wird.

Der Transport des Gastrins erfolgt überwiegend auf dem Blutweg durch die Pfortader , ohne daß das Gastrinmolekül bei der Leberpassage in seiner biologischen Aktivität beeinträchtigt wird (THOMPSON et al.,1969).

An der Inaktivierung von Gastrin sind verschiedene Organe beteiligt : in Duodenum , Jejunum , Niere , Lunge und Magenfundus wurden Amidasen zum enzymatischen Abbau des Gastrins gefunden (NEWTON u. JAFFE,1971 ; THOMPSON et al.,1969).

2.4. Wirkung von Gastrin auf die Verdauungsorgane

Das Magenantrum-Hormon Gastrin beeinflusst alle wesentlichen Funktionen des Verdauungstraktes , wie Motilität , Sekretion und Absorption (CREUTZFELDT,1970 ; GROSSMANN,1970):

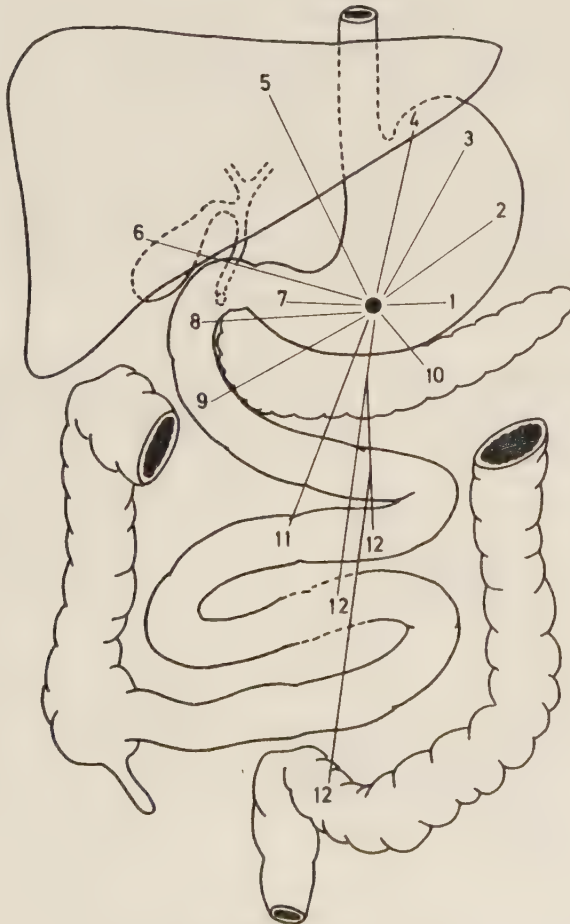


Abbildung 5 : Schematische Darstellung der Gastrinwirkung auf die Organe des Verdauungstraktes

zu Abbildung 5 :

1. Stimulation der Sekretion von Pepsin im Magen
2. HCL-Stimulation
3. Trophische Wirkung auf die Belegzellmasse , Erhaltung der Belegzellen , Stimulation der Magenmukosadurchblutung
4. Verstärkung des Sphinktertonus der Cardia
5. Positive choleretische Wirkung , Enzymsekretion in der Leber
6. Schwache Wirkung auf die Motilität der Gallenblase
7. Kontraktionen des Antrums
8. Hemmung der Kontraktion des Sphinkter Oddi
9. Wirkung auf die Motilität des Dünndarms , Stimulation der Brunner'schen Drüsen im Dünndarm
10. Stimulation der exokrinen Sekretion des Pankreas
11. Verminderung der Absorption von H_2O , Na und K im Jejunum
12. Vermehrung der Kontraktionen und Erhöhung der Amplitude in Jejunum , Ileum und Rectum

Gastrin stimuliert die Parietalzellen des Magens sowohl direkt als auch vagal und fördert die Elektrolyt- und Pepsinsekretion im Magen (GREGORY u. TRACY, 1964). Das Hormon hat eine trophische Wirkung auf die Belegzellmasse , trägt zu seiner Erhaltung bei , stimuliert das Wachstum der Magenmukosa und fördert außerdem deren Durchblutung. Gastrin regt die Kontraktion der kardianahen Fundusmuskulatur und der glatten Muskulatur im Bereich des unteren Ösophagussphinkters an , hemmt die Kontraktion des Sphinkter Oddi und erhöht Amplitude und Dauer der Kontraktionen an Jejunum , Ileum und Rectum (VATIER u. BONFELS, 1976). Ferner wird auch die Enzymsekretion in Leber (MAHRWOLD et al., 1967) , Pankreas (FRESHAW et al., 1965a) und Brunner'schen Drüsen des Duodenums (GROSSMANN, 1970) gefördert. Im Jejunum hemmt Gastrin die Absorption von H_2O , Natrium und Kalium (GINGELL et al., 1968).

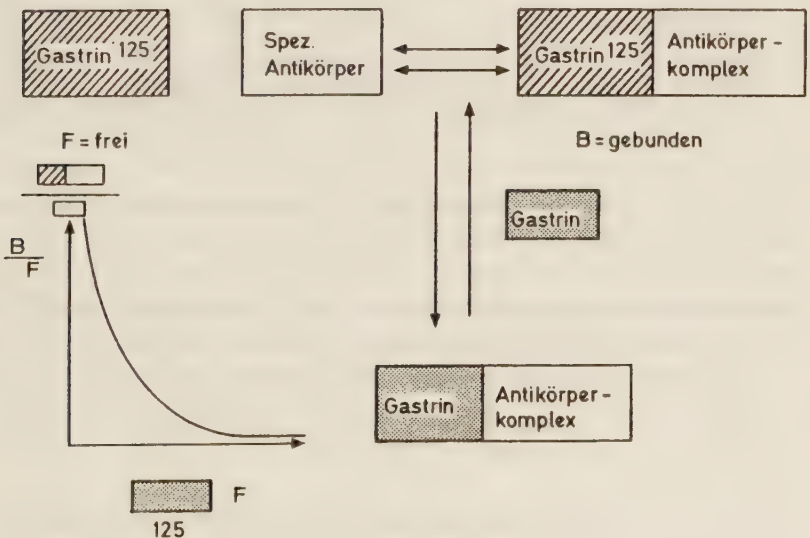
2.5. Serumgastrinbestimmung mit dem Radioimmunoassay

HC GUIGAN gelang 1968 erstmals die radioimmunologische Bestimmung von Gastrin im Serum.

Die Entwicklung und jetzige Form des Radioimmunoassay für Gastrin wurde von CHARTERS et al. (1969) und JACKSON et al. (1972) beschrieben : das Prinzip der radioimmunologischen Bestimmung besteht in einer kompetitiven Besetzung eines gegen das Hormon gerichteten spezifischen Antikörpers mit radioaktiv markiertem und nicht markiertem Hormon.

Bei konstanter Antikörpermenge und konstanter Menge des radioaktiv markierten Hormons , welches an den Antikörper gebunden ist , wird die Menge des an den Antikörper gebundenen radioaktiven Hormons von der gleichzeitig vorhandenen Menge des nicht radioaktiv markierten Hormons bestimmt.

Abbildung 6 : Schematische Darstellung der radioimmunologischen Bestimmung von Gastrin (mod. nach SÄUBERLI et al. "Das Magenantrumhormon Gastrin , I" in : Schweiz.Med.Wschr. 20 (1974) , 710)



(Punktiert : unmarkiertes Gastrin. Kompetitive Besetzung der Bindungsstellen eines gegen das Hormon gerichteten spezifischen Antikörpers nach dem Massenwirkungsgesetz mit radioaktiv markiertem oder nicht radioaktiv markiertem Hormon)

2.6. Gastrin und Ulcus duodeni

Die basalen Gastrinkonzentrationen im Serum bei Gesunden und Patienten mit Ulcus duodeni sind annähernd gleich.

Autoren	Jahr	G	U
BERSON u. YALOW	1972	30	32
HANSKY u. KORMANN	1973	32	13
STERN u. WALSH	1973	54	65
MC GUIGAN u. TRUDEAU	1973	71	98
BECKER et al.	1973	93	129
MAYER et al.	1974	16,4	22,2
SÄUBERLI et al.	1974	40	60-80
EWERS et al.	1976	56,8	54-78

Tabelle 3 : Gastrinkonzentrationen im Nüchternserum bei Gesunden (G) und bei Patienten mit Ulcus duodeni (U) ; Angaben in pg/ml

Nach selektiv-proximaler Vagotomie (SPV) finden sich infolge der reduzierten Säuresekretion höhere basale und postprandiale Serumgastrinwerte (KRAGELUND et al., 1973 ; KRONBORG et al., 1973 ; STERN u. WALSH, 1973 ; STADIL et al., 1974 ; SÄUBERLI et al., 1974 ; JAFFE et al., 1974 ; BAUER et al., 1975).

KORMANN et al. (1972) berichteten über noch höher liegende Serumgastrinwerte nach trunkulärer Vagotomie im Vergleich zur SPV.

CLARK et al. beobachteten 1973 hingegen einen leichten Abfall des basalen und postprandialen Serumgastrins nach selektiv-proximaler Vagotomie.

Das nach SPV erhöhte basale und postprandiale Gastrin hat keinen Einfluß auf die denervierte Parietalzelle (BAUER et al.,1975). Diese Feststellung stützt sich auf die Tatsache , daß nach SPV die durch Pentagastrin maximal stimulierbare Säuresekretion signifikant reduziert ist , und auch durch höhere Pentagastrindosen nicht gesteigert werden kann (JOHNSTON et al.,1973). Ein maximaler Säureausstoß nach Pentagastrinstimulation , der den präoperativen Wert erreichen soll , kann nach Vagotomie nur in Addition mit einem cholinergen Stimulus erreicht werden (BARON,1974).

Die Höhe des postoperativen Serumgastrins wird von dem Grad der Vollständigkeit einer Vagotomie bestimmt. Diese Tatsache wird als Beweis für die Regulation der antralen Gastrinfreisetzung durch die in den Parietalzellen gebildete Säure gewertet (STADIL et al.,1974 ; BAUER et al.,1975). Der Ausfall des negativen Rückkopplungsmechanismus ("Säurebremse") nach Denervierung der Parietalzelle durch die Vagotomie bewirkt so eine ungehemmte , gesteigerte Gastrinausschüttung (BAUER u. HOLLE,1972).

Intragastrische Druck-Volumenmessungen ergaben , daß sich der vagotomisierte Magen nach Anstieg des intragastrischen Druckes mit steigendem Volumen wie ein "starrer Schlauch" verhält. Der erhöhte Dehnungsreiz im Antrum bewirkt auf diese Weise ebenfalls eine gesteigerte Gastrinfreisetzung (STADAAS u. AUNE,1970).

Unterschiede zwischen den basalen Serumgastrinwerten bei Patienten nach SPV mit Pyloroplastik und den Meßwerten bei denjenigen ohne Drainageoperation wurden nicht festgestellt (JAFFE et al.,1974 ; KORMANN et al.,1973 ; BAUER et al.,1975).

3. Pathophysiologie des duodenogastrischen Gallerefluxes

Die ersten Untersuchungen über eine Regurgitation von Galle , Pankreasspeichel und Dünndarmsekret in den Magen machte von 1825 bis 1833 der amerikanische Armeearzt BEAUMONT an seinem Patienten Alexis St. Martin. Dieser hatte eine infolge einer Schußwunde breit offene Magenfistel , die BEAUMONT ausgedehnte Studien über die digestive , sekretorische und motorische Funktion des Magens erlaubten. Er erkannte , daß ein duodenogastrischer Reflux von Galle , Pankreas- und Dünndarmsaft unter physiologischen Bedingungen nicht oder nur selten auftritt.

Erst lange Zeit später berichteten BOLDYREFF im Jahr 1908 und SPENCER et al. 1916 über Beobachtungen von interdigestiv und unmittelbar postprandial auftretendem Gallereflux und schrieben ihm eine neutralisierende Wirkung zu. Obwohl SMITH schon 1914 den schädigenden Einfluß von Galle auf die Magenschleimhaut in Verbindung mit physiologischen HCL-Konzentrationen erkannt hatte , und MC LEAN et al. (1928) sowie SHAY et al. (1932) gezeigt hatten , daß die duodenogastrische Regurgitation nicht zu einer Neutralisation des Magensaftes führt , hielt BRAITHWAITE (1943) diesen Effekt für so wünschenswert , daß er bei Patienten mit peptischem Ulkus einen Reflux operativ durch eine Cholezystogastrostomie herbeiführte.

Der duodenogastrische Reflux erfuhr erneutes Interesse , als nachgewiesen wurde , daß Gallensalze und Pankreasspeichel die Magenmukosa schädigen (GRANT et al., 1951 ; LAWSON, 1964 ; DAVENPORT, 1968 ; DELANEY et al., 1970).

TIJORELL wies erstmals 1933 auf eine Rückdiffusion von H^+ -Ionen und Na-Ionen durch die Magenschleimhaut unter pathophysiologischen Bedingungen hin.

Die Magenschleimhaut schützt sich gegen eigene aggressive Produkte , vor allem gegen Salzsäure , durch eine Mukosabarriere , die für Wasserstoffionen undurchlässig ist (DAVENPORT, 1968, 1972). Die Schutzfunktion wird vor allem von der Plasmamembran der oberflächlichen Epithelien gebildet ; diese Membran enthält wie alle Zell-

membranen Lipide (OTTENJANN,1974). Fettlösliche , zytotoxische Substanzen , wie Alkohol , Salizyl- und Acetylsalizylsäure , und Detergentien wie Gallensalze , Lysolecithin und Phospholipase A , zerstören die Mukosabbarriere und machen sie durchlässig für Wasserstoff- und Natriumionen (DAVENPORT,1969 ; IVEY et al.,1970,1971). Neben einer Rückdiffusion von Wasserstoffionen in die Magenmukosa beschrieben DAVENPORT (1968) und IVEY et al. (1969) eine Diffusion von Natriumionen in das Magenlumen als Zeichen einer Zerstörung der Mukosabbarriere durch Gallensalze.

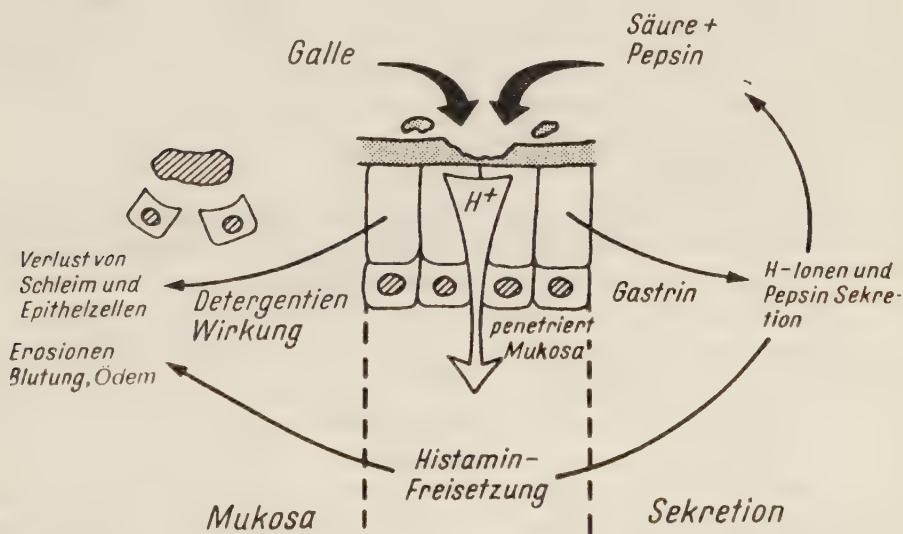


Abbildung 7 : Pathophysiologische Folgen nach Einwirkung von Galle auf die Magenschleimhaut (nach : RHODES , J., B.CALCRAFT : Clin.Gastroent. 2 (1973) , 227)

DAVENPORT (1968) zeigte , daß der unter der Einwirkung von Detergentien erhöhte Rückstrom von H^+ -Ionen in die Mukosa zu einer vermehrten Freisetzung von Histamin führt. Histamin löst eine entzündliche Reaktion , sowie eine damit verbundene Vasodilatation mit Eiweißexsudation aus , und ruft über eine Zerstörung dilatierter

Kapillaren und Venolen Erosionen und Magenblutung hervor (OTTENJANN, 1974).

Die Fähigkeit der Gallensalze , die Oberflächenspannung herabzusetzen , ermöglicht die Wirkung anderer lokaler Faktoren , wie z.B. endogenem Acetylcholin , und induziert so eine gesteigerte Gastrinfreisetzung (DAVENPORT, 1968 ; BEDI et al., 1971 ; NAHRWALD, 1972).

Freigesetztes Histamin und Gastrin regen die HCL- und Pepsinsekretion im Magen an (OTTENJANN, 1974). SCUDAMORE et al. (1973) fanden dementsprechend bei allen ihren Patienten mit einem Gallereflux eine chronische Gastritisform , deren Entstehung sie jedoch in erster Linie der Reiz- und weniger der alkalisierenden Wirkung der Galle zuschrieben.

Diesen Möglichkeiten der Entstehung von Magenschleimhautläsionen oder ihrer Begünstigung durch den Reflux von Galle stehen jedoch Beobachtungen entgegen , daß die Ulkusheilung durch die Anwesenheit von Galle nicht beeinträchtigt wird (BLACK et al., 1971). Auch DRAGSTEDT et al. (1971) konnten im Tierversuch durch Einleiten von Galle und Pankreassaft in Ösophagus und Magen an beiden Organen keine ulzerösen Veränderungen hervorrufen.

Reflux von gallehaltigem Duodenalinhalt wurde gehäuft bei Patienten mit Ulcus ventriculi , chronisch-atrophischer Gastritis , in Stresssituationen oder nach bestimmten operativen Eingriffen am Magen nachgewiesen (JAMES u. PICKERING, 1949 ; DU PLESSIS u. WISRAND, 1965 ; WORMSLEY, 1972 ; COCKING u. GRECH, 1973). Untersuchungen des Mageninhaltes bei nüchternen Patienten (BORG, 1959 ; GEORGE et al., 1967) und nach Gabe einer Testmahlzeit (BLACK et al., 1971) , sowie radiologische Untersuchungen (CAPPER, 1967 ; FLINT u. GRECH, 1970) bestätigten , daß ein duodenogastrischer Reflux bei Gesunden und Patienten mit Ulcus duodeni selten vorhanden ist , jedoch bei Patienten mit Ulcus ventriculi gehäuft und intensiver auftritt.

Als Ursache eines vermehrten duodenogastrischen Refluxes ist eine stressbedingte Fehlregulation und/oder Inkompetenz der Pylorusverschlusfunktion zu vermuten (SCHUMPELICK u. RAUCHENBERGER, 1976).

Die wesentliche Funktion des Pylorus ist die eines Antireflux-mechanismus : während der Duodenalsystole übersteigt der intraluminäre Bulbusdruck den Antrumdruck , der Pylorus verschließt sich synchron mit der Duodenalkontraktion und vermindert so den duodenogastrischen Reflux (JOHNSON,1961 ; CALPPE,1967 ; ROTHMUND u. NEHER,1977).

Bei einem Teil der Patienten mit Ulcus ventriculi versagt die Funktion des Magenpfortners als Refluxbarriere , so daß eine pathogenetische Kette Pylorusinkompetenz - duodenogastrischer Reflux - Gastritis - Ulcus resultiert (ROTHMUND u. NEHER,1977).

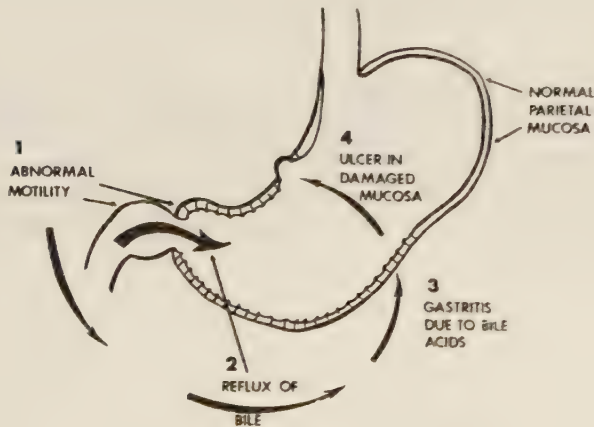


Abbildung 8 : Pathogenetische Kette Pylorusinkompetenz - Gallereflux - Gastritis - Ulkus (aus : RHODES,J., B.CALCRAFT : Clin.Gastroenterology 2 (1973) , 227)

Eine operative Zerstörung , Entfernung oder Versetzung des Pylorus bewirkt eine Dysfunktion des Antirefluxmechanismus und begünstigt so das vermehrte Auftreten eines duodenogastrischen Refluxes , der als auslösend für postoperative Beschwerden wie Oberbauchschmerzen , Übelkeit , Brechreiz , gelegentliches galliges Erbrechen und Gewichtsverlust angesehen werden kann (ROTHMUND et al.,1976).

Das vermehrte Auftreten einer chronisch-atrophischen Gastritis , der sog. postoperativen alkalischen Refluxgastritis , wurde vor allem nach der Billroth-I-Resektion , der Gastrojejunostomie ohne Braun'sche Anastomose (Billroth-II) und nach Gastroenteroanastomosen beobachtet (DAVENPORT,1968 ; van HEERDEN et al.,1969 ; JOSEPH et al.,1973 ; SCUDAMORE et al.,1973 ; DELANEY et al.,1975 ; KEIGHLEY et al.,1975).

Auch nach Anlegen einer Pyloroplastik im Zusammenhang mit trunkulärer oder selektiver Vagotomie wurde über ein vermehrtes Auftreten von duodenogastrischem Reflux und dadurch bedingter alkalischer Refluxgastritis berichtet (DRAPANAS u. BETHEA,1974 ; KEIGHLEY et al.,1975 ; ROTHMUND et al.,1976).

KILBY (1970) konnte hingegen bei experimentellen Untersuchungen nach plastischen Operationen am Pylorus einen vermehrt auftretenden duodenogastrischen Reflux nicht nachweisen.

ORMSBEE et al. (1974) fanden nach Motilitätsstudien , daß die motorische Einheit Antrum - Bulbus auch nach Pyloroplastik erhalten bleibt.

4. Fragestellung

- I. Wie ändert sich die basale und die unter einer standardisierten Testmahlzeit stimulierte Gastrinausschüttung nach selektiv-proximaler Vagotomie mit oder ohne Pyloroplastik , und was sind die Ursachen für diese Änderung ?
- II. Hat die Anlage einer Pyloroplastik einen Einfluß auf den duodenogastrischen Gallereflux ?
- III. Führt der duodenogastrische Gallereflux zu einer Änderung des Serumgastrinspiegels ?

5. Patienten und Methodik

5.1. Patienten

Es wurden 33 Patienten mit röntgenologisch und endoskopisch gesicherten , rezidivierenden Ulcera duodeni 1 bis 6 Tage vor Durchführung einer Magenoperation untersucht. Bei allen Patienten wurde ein Gastrinstimulationstest unter einer Testmahlzeit (GST) , sowie eine Magensekretionsanalyse (Pentagastrintest , PGT) durchgeführt.

5 Patienten wurden nach intraoperativer Entscheidung einer Billroth-I oder Billroth-II-Operation unterzogen ; 28 Patienten wurden selektiv-proximal vagotomiert. Nach Randomisierung wurde die Vagotomie teils mit , teils ohne Pyloroplastik durchgeführt.

Die Patienten wurden gebeten , sich 3 Monate nach der Operation zu einer Nachuntersuchung einzufinden. Von den 28 angeschriebenen Patienten waren 2 unbekannt verzogen ; 5 Patienten antworteten auch nicht nach mehrmaligem Anschreiben. 21 Patienten erschienen zur Nachuntersuchung.

Bei allen diesen Patienten war eine selektiv-proximale Vagotomie durchgeführt worden , bei 11 Patienten in Kombination mit einer Pyloroplastik nach Heineke-Mikulicz , bei 10 Patienten ohne Drainageoperation.

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 41,5 Jahre ; der älteste Patient war 78 Jahre , der jüngste 19 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Pyloroplastik betrug 42,1 Jahre , das der Patienten SPV ohne Pyloroplastik 40,9 Jahre.

Vor der postoperativen Nachuntersuchung wurde bei jedem Patienten eine aktuelle Anamnese erhoben. Die Befunde wurden auf einer für jeden Patienten angelegten Stammkarte festgehalten.

Name:		Vagotomie-OP :Dnt.:	
Adresse:		Pyloroplastik: mit / ohne	
Geb.:	HA:	SGT prä-OP am :	
(KG:kg; PG-6g/kgKG-1:.....)		PGT prä-OP am :	
		SGT post-OP am :	
		PGT/OT post-OP am :	

SGT prä-OP / post-OP		Magensekretionsanalyse (PGT)							
Min.	pg/ml	pg/ml	t (Min.)	Vol. ml	titr. HCL/mval/l	mval/ZH	ph		
0			Basalsekr.	prä	post	prä	post	prä	post
5			30						
10			30						
20			15 ST, S						
30			15						
45			15						
60			15						
90									

Basalsekr.:ml/h (0-100)mval/h (prä/post)
 Stim. Sekr.:ml/h (-250)mval/h (prä/post)
 Max 30"x 2 (PAO) :mval/h (prä/post)
 Min-ph (pr/pe) : Beurteilg.:

DGS:mlnl
 BT post-OP in mg%
 1: 2:
 3: 4:
 Bem.:

Sondenlage:
 prä:  post: 

Fam. Anamnese :	
Eig. Anamnese :	
Befund :	
Diagnose :	
Therapie :	
Komplikation post-OP :	
M E Z :	
Gastroskopie :	
Folgeerschg. n. Vagotomie :	
Sonstiges :	
	Aufnahme am :
	Entlassg. am :

Abbildung 9 : Patientenstammkarte

Bei den nüchternen Patienten wurde zunächst eine Magensekretionsanalyse (Pentagastrintest , PGT) in Verbindung mit einer Bromthaleinrefluxprüfung (BRP) durchgeführt. Nach diesen Untersuchungen , die etwa 2 Stunden in Anspruch nahmen , wurden die Patienten nach einer weiteren Stunde einem Gastrinstimulations-test (GST) nach einer Testmahlzeit unterzogen.

5.2. Der Gastrinstimulationstest (GST)

Zur Gastrinstimulation finden Testmahlzeiten unterschiedlichster Zusammensetzung Verwendung. YALOW und BERSON (1970) schlugen eine Testmahlzeit vor, die aus Orangensaft, Eiern und Toast bestand. MC GUIGAN und TRUDEAU (1970) gaben ein 240 g schweres, mageres Steak, sowie Toast und Wasser. WYLLIE et al. (1972) benutzten zur Gastrinstimulation ein Fleischextrakt (OXO).

Eine leicht durchführbare, standardisierte und den Patienten kaum belastende Stimulationsmethode, die auch in eigenen Versuchen zur Gastrinstimulation angewandt wurde, beschrieben 1974 v. BERGER et al.; nach Prüfung der drei Grundnahrungsstoffe Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate stellten sie fest, daß die Sondennahrung BIOSORBIN^R der Firma Pfrimmer, Erlangen, mit einer definierten Zusammensetzung der gewünschten Anforderung am besten gerecht wurde.

Das Präparat BIOSORBIN^R MCT ist eine Formeldiät, in der mittelkettige Triglyceride zusammen mit Proteinen, Kohlenhydraten, Vitaminen und essentiellen Fettsäuren als ausgewogene Nahrung vorliegen (BLOCH u. HABERICH, 1973).

80 g dieser standardisierten Sondennahrung wurden in 500 ml Wasser von Zimmertemperatur gelöst und von den seit 12 Stunden nüchternen Patienten innerhalb von 5 Minuten getrunken. Das zur Gastrinbestimmung notwendige Blut wurde mittels einer Braunsüle aus der Vena cubiti entnommen. Der O-Wert (basales Gastrin) wurde direkt vor Einnahme der Testmahlzeit entnommen, weitere Blutentnahmen erfolgten nach 5, 10, 20, 30, 45, 60 und 90 Minuten (stimuliertes Gastrin). Zwanzig Minuten nach jeder Entnahme wurde das Blut ca. 5 Minuten bei 5000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert (LABORUGE HC 122). Das überstehende Serum wurde abpipettiert und in verschlossenen Polystyrolbehältern bei -27° C aufbewahrt. Anschließend wurde das Gastrin radioimmunologisch im Zentrallabor der Universitätskliniken Mainz bestimmt.

5.3. Der Pentagastrintest (PGT) und die Bromthaleinrefluxprüfung (BRP)

Die Bestimmung des duodenogastrischen Refluxes wurde mit Hilfe der Bromthaleinrefluxprüfung (BRP) im Rahmen einer fraktionierten Magensekretionsanalyse (Pentagastrintest, PGT) durchgeführt.

Der Pentagastrintest (PGT) wurde bei 21 Patienten mit gesichertem Ulcus duodeni 1 bis 6 Tage vor und durchschnittlich 3,5 Monate nach selektiv-proximaler Vagotomie durchgeführt. Postoperativ wurde bei allen Patienten - sie waren nach Anamnese- und Laborparametern ohne Lebererkrankung - zusammen mit dem Pentagastrintest eine Bromthaleinrefluxprüfung (BRP) vorgenommen. Die Untersuchungsergebnisse wurden ebenfalls auf der für jeden Patienten angelegten Stammkarte festgehalten.

Unter röntgenologischer Kontrolle wurde eine Magensonde ("RÜSCH K - RAY") in das Antrum vorgeschoben. Nach Absaugen von Schleim wurde unter Baber aspiration der Magensaft in 1/4-Stundenfraktionen gewonnen. Nach einer Leerperiode von 60 Minuten wurden subkutan 6 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht Pentagastrin (GASTRODIAGNOST^R, Merck) injiziert. Anschließend wurde das Magensekret in vier 1/4-Stundenfraktionen gesammelt. Die Ausheberung des Sekretes erfolgte mit einem intermittierend saugenden Gerät ("HICO GASTROVAC 261"). Nach Messung der Einzelvolumina erfolgte die Bestimmung der H^+ -Ionenkonzentration durch Titration mit n/10 Natronlauge bis zu einem pH von 7,4 mit Phenolrot als Indikator. Als Meßgerät diente ein Titrator ("BRUCKMANN EXPANDOMATIC") mit Glas- und Kalomelelektrode.

Basalsekretion (BAO), maximale (MAO) und Spitzensekretion (PAO) wurden nach den standardisierten Kriterien berechnet. Zur Beurteilung der Magensekretion dienten die Normbereiche der Basalsekretion von 0 - 5 mval/h, der maximalen Sekretion bis 25 mval/h und der Gipfelsekretion für Männer 16 - 32 mval/h und für Frauen 13 - 22 mval/h (MARTINI u. SCHMIDT, 1970).

Direkt nach der subkutanen Injektion von Pentagastrin wurden 5 mg Bromsulphalein (BROMTHALEIN^R, Merck) streng intravenös mit einer Injektionsdauer von 3 - 5 Minuten injiziert. Zur sofortigen Behandlung von möglichen allergischen Reaktionen gegen den injizierten Farbstoff wurden u.a. Adrenalin (SUPRARENIN^R), ein Cortikoid (SOLU-DECORTIN H^R) und ein Antihistaminikum (ATOSIL^R) bereitgehalten.

Der duodenogastrische Reflux wurde durch quantitativen Nachweis von intravenös appliziertem Bromthalein^R im ausgeheberten Magensaft nachgewiesen (Bromthaleinrefluxprüfung, BRP).

Die Methode beruht auf dem Prinzip der Leberfunktionsprüfung mit Bromsulphalein, bei der die Farbstoffretention, d.h. die nach 45 Minuten noch nicht in die Leberzelle aufgenommene Menge des Farbstoffes, im Blut nachgewiesen wird (WEWALKA, 1969). Bei Patienten mit normaler Leberfunktion wird der intravenös gegebene Farbstoff normalerweise innerhalb von 30 bis 45 Minuten zu 95 bis 100 % mit der Galle in das Duodenum ausgeschieden. Die maximale Konzentration von Bromthalein^R im Magensaft wird dementsprechend nach 30 bis 45 Minuten erreicht (MAIWALD, 1973).

Der ausgeheberte Magensaft wurde filtriert und durch Zugabe von 0,2 N NaOH alkalisiert (Tabelle 4). Die Bromsulphaleinkonzentration im Magensaft wurde anschließend photometrisch bestimmt ("EPPENDORF"-Photometer). Die Extinktion wurde bei einer Wellenlänge von 578 nm gegen einen Leerwert mit Aqua dest. gemessen und die entsprechende Konzentration in mg% einer Eichkurve (Abbildung 10) entnommen.

Reagenzien	Teströhrchen (Angaben in ml)		
	Standard	Leerwert	Probe
Standard	1,0	-	-
Magensaft	-	1,0	1,0
Aqua dest.	-	1,0	-
0,2 N NaOH	1,0	-	1,0
Volumen	2,0	2,0	2,0

Tabelle 4 : Schema für die Beschickung der Teströhrchen zur photometrischen Bestimmung des Bromsulphaleins

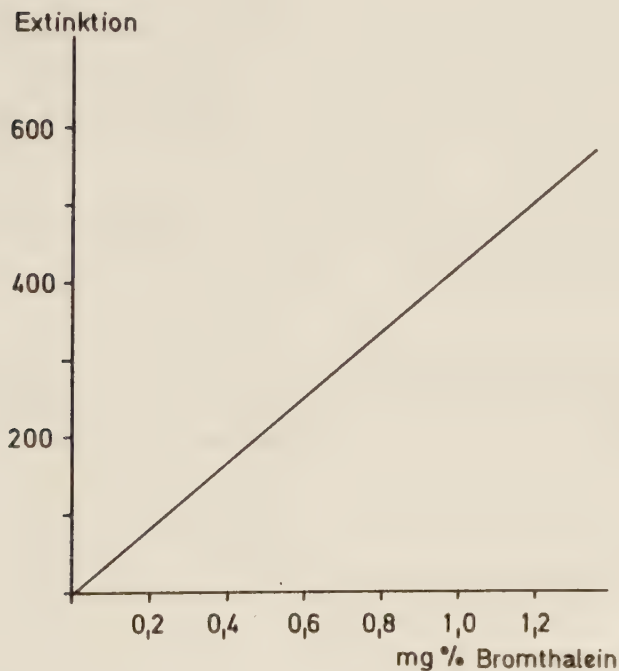


Abbildung 10 : Eichkurve zur Bestimmung des Bromsulphaleingehaltes (BROMTHALEIN^R in mg%)

6. Ergebnisse

6.1. Serumgastrinbestimmungen

Präoperativ ergaben sich bei 21 Patienten folgende Mittelwerte für basales (0) und stimuliertes Gastrin 5 bis 90 Min. nach Gabe einer Testmahlzeit :

0	5	10	20	30	45	60	90
69,8	97,5	111,8	105,9	99,9	93,2	84,2	78,4
$\pm 5,8$	$\pm 12,1$	$\pm 13,6$	$\pm 10,9$	$\pm 10,1$	$\pm 10,0$	$\pm 8,2$	$\pm 7,6$

Tabelle 5 : Präoperatives Serumgastrin - Mittelwerte und Standardabweichung ; Angaben in pg/ml

Die Mittelwerte wurden aus den Gastrinwerten von 21 Patienten ermittelt , bei denen später eine selektiv-proximale Vagotomie mit oder ohne Pyloroplastik durchgeführt wurde.

Die Einzelwerte sind aus Tabelle 6 ersichtlich.

	0	5	10	20	30	45	60	90
Pat. 1	37	57	61	61	64	64	40	38
2	37	72	70	55	55	56	53	40
3	83	90	98	110	100	85	82	80
4	117	250	289	194	183	181	151	130
5	129	224	215	211	216	222	202	190
6	49	82	84	75	62	46	52	50
7	43	48	57	52	58	59	58	51
8	56	55	71	77	84	77	78	75
9	63	65	74	72	78	73	70	65
10	76	74	123	113	95	95	83	77
11	78	110	98	95	99	100	80	75
12	104	101	156	136	136	136	103	102
13	72	104	124	131	102	88	86	95
14	66	80	82	81	75	70	70	68
15	27	29	38	37	45	39	37	34
16	64	91	90	93	88	100	107	77
17	44	53	47	64	51	35	54	47
18	66	110	181	184	143	123	86	92
19	83	74	86	89	88	79	77	82
20	99	173	183	178	175	130	107	98
21	72	105	121	115	100	100	90	81

Tabelle 6 : Präoperatives Serumgastrin - Basalwerte (0) und Werte 5 bis 90 Min. nach Stimulation ; Angaben in pg/ml (n=21)

Postoperativ lagen in der Gruppe SPV (ohne Pyloroplastik , n=10) die basalen und die stimulierten Gastrinwerte signifikant über den präoperativ ermittelten Vergleichszahlen :

	0	5	10	20	30	45	60	90 Min.
a	69,8 ±5,8	97,5 ±12,1	111,8 ±13,6	105,9 ±10,9	99,9 ±10,1	93,2 ±10,0	84,2 ± 8,2	78,4 ± 7,6
b	104,3 ±13,9	164,4 ±31,8	176,3 ±32,7	153,9 ±26,9	142,9 ±24,7	132,2 ±19,4	121,9 ±20,3	116,9 ±19,4
p	0,01	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

Tabelle 7 : Serumgastrin - Mittelwerte und Standardabweichung ;
 Basalwerte (0) und Werte 5 bis 90 Min. nach Stimulation ;
 a = präoperativ ermittelte Vergleichszahlen (n=21) ,
 b = postoperative Gastrinwerte (n=10) ; Angaben in pg/ml
 p = Signifikanz des postoperativen Gastrinanstiegs im Vergleich
 zu den präoperativen Vergleichszahlen

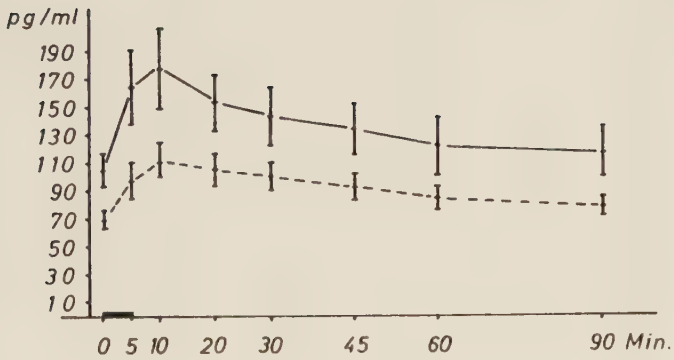


Abbildung 11 : Graphische Darstellung des postoperativen Gastrinanstiegs in der Gruppe SPV (n=10) mit Streuungsabweichung

- = präoperative Vergleichskurve (n=21)
- = postoperative Serumgastrinkurve
- = Gabe der standardisierten Testmahlzeit

Die postoperativen Mittelwerte in der Gruppe SPV wurden aus folgenden Einzelwerten errechnet :

SPV	0	5	10	20	30	45	60	90 Min.
Pat. 1	73	154	113	63	55	65	30	32
2	43	93	73	78	85	80	85	67
3	103	140	147	130	120	115	100	100
4	142	425	412	292	272	221	200	196
5	168	210	268	301	255	231	220	210
6	58	86	104	96	104	86	73	80
7	58	75	77	78	52	66	57	52
8	143	167	218	174	195	177	185	172
9	142	165	178	154	120	131	137	135
10	113	129	173	173	172	150	132	125

Tabelle 8 : Postoperatives basales (0) Serumgastrin und 5 bis 90 Min. nach Stimulation ; Angaben in pg/ml (n=10)

In der Gruppe SPV-P (mit Pyloroplastik , n=11) lagen die basalen und die stimulierten Gastrinwerte postoperativ ebenfalls signifikant über den präoperativ ermittelten Vergleichszahlen :

	0	5	10	20	30	45	60	90 Min.
a	69,8 ±5,8	97,5 ±12,1	111,8 ±13,6	105,9 ±10,9	99,9 ±10,1	93,2 ±10,0	84,1 ±8,2	78,4 ±7,7
b	107,8 ±9,9	151,5 ±18,6	156,8 ±13,0	149,5 ±11,2	141,5 ±10,2	130,0 ±10,9	121,4 ±11,6	114,8 ±11,7
p	0,001	0,01	0,05	0,01	0,01	0,05	0,01	0,01

Tabelle 9 : Serumgastrin - Mittelwerte und Standardabweichung ; Basalwerte (0) und Werte 5 bis 90 Min. nach Stimulation ;
a = präoperativ ermittelte Vergleichszahlen (n=21) ,
b = postoperative Gastrinwerte (n=11) ; Angaben in pg/ml ,
p = Signifikanz des postoperativen Gastrinanstiegs im Vergleich zu den präoperativen Vergleichszahlen

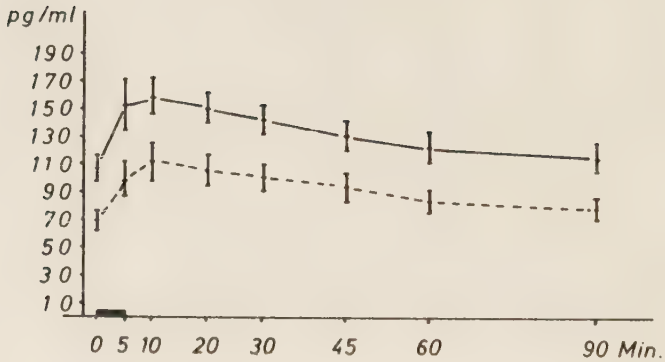


Abbildung 12 : Graphische Darstellung des postoperativen Gastrinanstiegs in der Gruppe SPV-P (n=11) mit Streuungsabweichung

- = präoperative Vergleichskurve (n=21)
- = postoperative Serumgastrinkurve
- = Gabe der standardisierten Testmahlzeit

Die postoperativen Mittelwerte in der Gruppe SPV-P wurden aus folgenden Einzelwerten errechnet :

SPV-P	0	5	10	20	30	45	60	90 Min.
Pat.1	139	189	219	182	182	177	175	175
2	124	147	136	152	180	159	116	125
3	84	132	183	153	125	110	90	80
4	77	107	114	106	107	95	117	124
5	79	80	92	96	96	103	81	66
6	180	274	206	205	183	199	208	183
7	90	88	146	134	106	99	100	94
8	82	210	158	191	150	95	87	65
9	92	95	113	126	131	128	129	123
10	134	210	212	180	176	150	122	120
11	105	135	146	130	121	115	110	108

Tabelle 10 : Postoperatives basales (0) Serumgastrin und 5 bis 90 Min. nach Stimulation ; Angaben in pg/ml (n=11)

Die postoperativen basalen Gastrinspiegel in den Gruppen SPV und SPV-P waren annähernd gleich : der durchschnittliche postoperative Nüchternwert betrug in der Gruppe SPV $104,3 \pm 13,9$ pg/ml , in der Gruppe SPV-P $107,8 \pm 9,9$ pg/ml.

5 bis 90 Minuten nach Stimulation mit einer standardisierten Testmahlzeit konnte postoperativ ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gastrinwerten der Gruppen SPV und SPV-P festgestellt werden. Die postoperativen Gastrinkurven der Gruppen SPV und SPV-P zeigten einen nahezu identischen Verlauf.

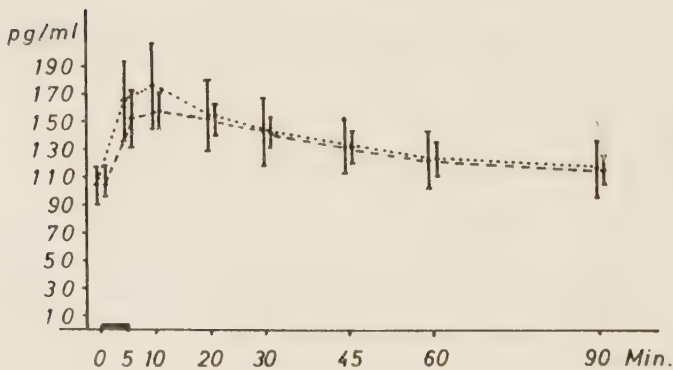


Abbildung 13 : Vergleich der postoperativen Gastrinkurven der Gruppen SPV (.....) und SPV-P (---)

Nach Stimulation mit einer standardisierten Testmahlzeit stiegen die Gastrinspiegel in allen Gruppen sowohl prä- , als auch postoperativ signifikant an und lagen damit signifikant über den entsprechenden Basalwerten.

6.2. Messung des duodenogastrischen Gallerefluxes

Die Bromsulphaleinkonzentrationen im Magensaft lagen postoperativ bei den Patienten mit SPV-P 30 und 45 Minuten nach Gabe des Farbstoffes signifikant ($p=0,05$) höher als in der Gruppe SPV.

mg % Bromthalein
(Mittelwerte)

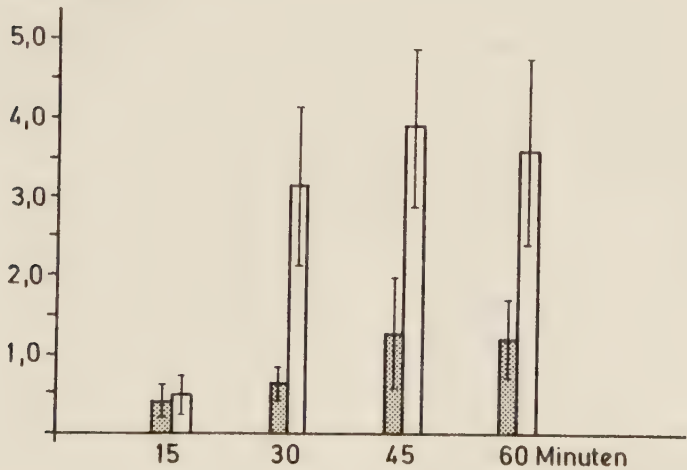


Abbildung 14 : Mittlere postoperative Bromthalein^R-Konzentrationen im Magenaspirat bei den Gruppen SPV (■) und SPV-P (□) mit Streuungsabweichung 15 bis 60 Min. nach Gabe des Farbstoffes

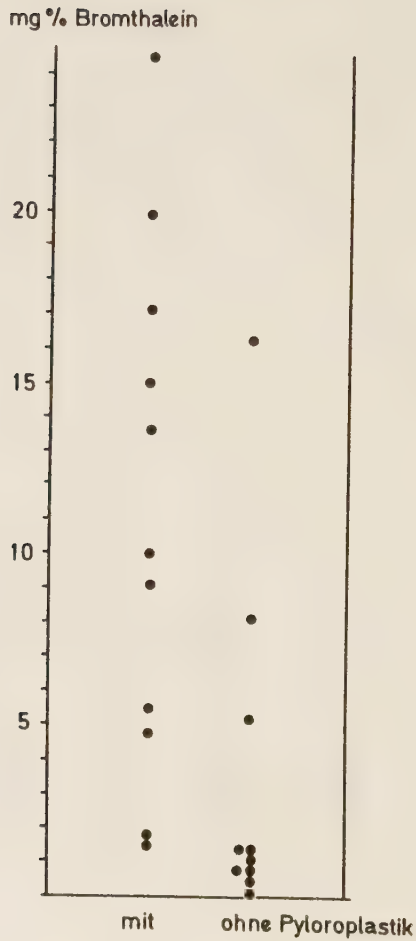


Abbildung 15 : Verteilungsmuster der Bromthalein^R-Konzentrationen (in mg%) im Magenaspirat bei den Gruppen SPV mit und ohne Pyloroplastik

Bei den Patienten mit SPV war nach 30 , 45 und 60 Minuten im Vergleich zum 15-Min.-Wert kein signifikanter Bromsulphaleinanstieg im Magenaspirat nachweisbar.

Nach SPV-P stieg der Bromsulphaleingehalt im Magensaft nach 30 , 45 und 60 Minuten im Vergleich zum 15-Min.-Wert signifikant ($p=0,05$; $0,01$; $0,05$) an.

SPV	15	30	45	60	SPV-P	15	30	45	60
Pat. 1	0,8	0,8	4,0	2,5	Pat. 1	2,0	3,5	0,0	0,0
2	0,0	0,0	0,0	0,0	2	0,0	5,7	7,0	7,2
3	0,0	0,0	1,2	4,0	3	0,0	1,8	2,3	5,0
4	0,0	0,5	0,0	0,4	4	0,0	0,8	0,3	0,5
5	0,8	0,0	0,6	0,0	5	0,0	6,3	10,5	7,7
6	0,0	0,1	0,2	0,8	6	2,6	2,6	8,4	0,0
7	0,0	0,5	0,0	0,0	7	0,0	0,0	3,3	11,8
8	2,0	4,8	6,0	3,5	8	0,5	1,0	2,3	1,0
9	0,4	0,0	0,6	0,4	9	0,0	1,5	5,1	3,4
10	0,0	0,0	0,2	0,6	10	0,2	0,4	0,7	0,5
					11	0,0	11,2	3,3	2,6
$\bar{x} \pm S\bar{x}$	0,40 $\pm 0,21$	0,67 $\pm 0,47$	1,28 $\pm 0,65$	1,22 $\pm 0,48$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	0,48 $\pm 0,28$	3,16 $\pm 1,02$	3,93 $\pm 1,04$	3,61 $\pm 1,12$
p	—	—	—	—	p	—	0,05	0,01	0,05

Tabelle 11 : Bromsulphalein im Magenaspirat (Angaben in $mg\%$)
postoperativ bei 10 Patienten mit SPV und 11 Patienten mit SPV-P
15 bis 60 Minuten nach Gabe des Farbstoffes ;
Bromsulphaleinmittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung ($S\bar{x}$) ;
p = Signifikanzen des Bromsulphaleinanstiegs im Vergleich zum
15-Min.-Wert

Zusammenfassend läßt sich keine erhöhte Bromsulphaleinkonzentration im Magensaft und damit kein Hinweis für einen verstärkten duodenogastrischen Gallereflux nach SPV feststellen.

Nach zusätzlicher Pyloroplastik (SPV-P) steigt hingegen die Bromsulphaleinkonzentration als Ausdruck eines vermehrten duodenogastrischen Gallerefluxes signifikant an.

6.3. Pentagastrintest

In der Gruppe SPV lag die präoperative Basalsekretion (BAO) durchschnittlich bei 8,01 mval/h und fiel nach der Operation signifikant ($p=0,001$) auf durchschnittlich 1,81 mval/h ab.

Die maximale Sekretionsleistung (MAO) wurde durch SPV von durchschnittlich 32,53 mval/h auf 16,78 mval/h gesenkt ($p=0,005$).

Ähnliche Verhältnisse fanden sich bei der Messung der Spitzensekretion (PAO). Auch hier wurde eine signifikante ($p=0,05$) Reduktion der Meßwerte von 37,78 mval/h präoperativ auf durchschnittlich 22,78 mval/h festgestellt.

Tabelle 12: BAO , MAO und PAO
vor (a) und nach (b) SPV ;
 $\bar{x}$ = Mittelwerte
 $S\bar{x}$ = Standardabweichung
p = Signifikanz der post-op
Reduktion
(Angaben in mval/h)

SPV	BAO	MAO	PAO
Pat. 1 a	14,1	39,5	47,4
b	0,3	7,9	10,0
2 a	7,1	32,0	30,6
b	1,8	15,0	15,2
3 a	13,5	33,1	41,0
b	1,0	22,1	29,6
4 a	7,5	19,1	21,8
b	0,4	3,3	4,6
5 a	10,1	45,4	55,0
b	3,3	6,7	9,0
6 a	7,8	22,1	30,5
b	2,6	18,0	30,0
7 a	3,1	45,1	40,1
b	0,8	27,7	35,8
8 a	12,3	36,3	44,6
b	1,1	25,5	33,8
9 a	1,5	29,7	36,4
b	6,0	29,7	44,4
10 a	3,1	23,0	30,4
b	0,8	11,9	15,4
$\bar{x}$ a	8,01	32,53	37,78
$\pm$	$\pm 1,42$	$\pm 2,93$	$\pm 3,10$
b	1,81	16,78	22,78
$S\bar{x}$	$\pm 0,56$	$\pm 2,95$	$\pm 4,29$
p	0,001	0,005	0,02

Die präoperative Basalsekretion (BAO) lag in der Gruppe SPV-P durchschnittlich bei 7,19 mval/h und fiel nach Vagotomie signifikant ($p=0,05$) auf 1,08 mval/h ab.

Die Maximalsekretion (MAO) fiel von 30,81 mval/h präoperativ auf durchschnittlich 12,55 mval/h postoperativ signifikant ($p=0,005$) ab.

Die Spitzensekretion (PAO) wurde durch die Operation von 42,98 mval/h auf 15,84 mval/h signifikant gesenkt ($p=0,001$).

Tabelle 13: BAO , MAO und PAO vor (a) und nach (b) SPV-P ;

$\bar{x}$ = Mittelwerte

$S\bar{x}$ = Standardabweichung

p = Signifikanz der post-op Reduktion

(Angaben in mval/h)

SPV-P		BAO	MAO	PAO
Pat. 1	a	7,5	15,2	30,3
	b	5,1	6,2	12,2
2	a	5,6	37,5	49,4
	b	0,6	12,6	19,0
3	a	0,6	18,3	23,2
	b	0,5	12,0	19,8
4	a	35,5	59,1	78,2
	b	7,9	26,2	28,6
5	a	5,4	45,7	78,7
	b	2,0	3,3	5,6
6	a	3,3	21,1	28,2
	b	1,1	3,5	4,1
7	a	1,3	32,8	44,8
	b	1,0	1,6	2,8
8	a	6,0	25,4	31,6
	b	0,6	12,4	17,0
9	a	3,2	21,2	25,8
	b	1,5	31,1	41,6
10	a	2,8	30,8	37,2
	b	2,0	12,3	18,8
11	a	7,9	31,8	45,4
	b	0,7	16,9	23,2
$\bar{x}$ $\pm$ $S\bar{x}$	a	7,19 $\pm$ 2,92	30,81 3,92	42,98 5,87
	b	1,08 $\pm$ 0,70	12,55 $\pm$ 2,82	15,84 $\pm$ 3,45
p		0,05	0,005	0,001

Die Säuresekretion als Prozentsatz der Reduktion der präoperativen Säuresekretion ergibt unter Berücksichtigung der individuellen Schwankung eine Reduktion der Basalsekretion (BAO) nach SPV und nach SPV-P um durchschnittlich 75 %, der maximalen Sekretion (MAO) um 50 % und der Spitzensekretion (PAO) um 50 %. Diese Befunde sprechen für die Vollständigkeit der Vagotomie.

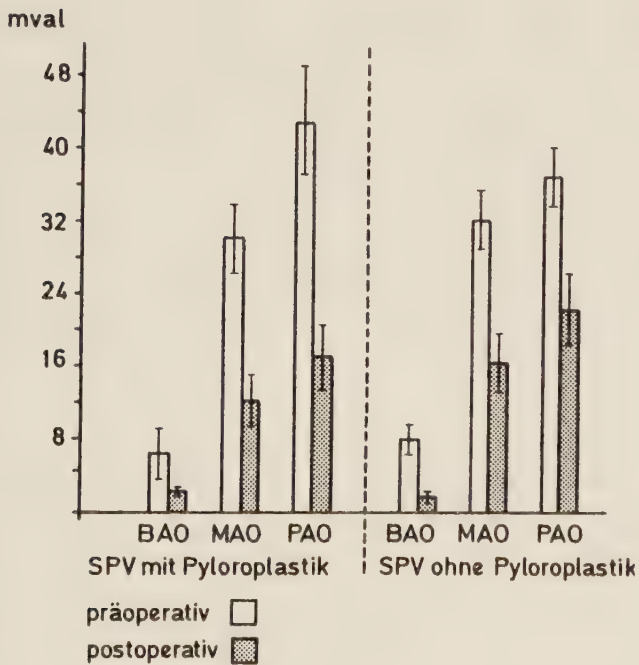


Abbildung 16: Reduktion von BAO , MAO und PAO nach SPV mit Pyloroplastik und SPV ohne Pyloroplastik

Die Werte für die Basalsekretion (BAO) in der Gruppe SPV-P unterschieden sich postoperativ nicht signifikant von denjenigen der Gruppe SPV.

Die Werte für die maximale Sekretion (MAO) und für die Spitzensekretion (PAO) waren in beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant verschieden.

7. Diskussion

In den vorgelegten Untersuchungen wurden Serumgastrin , duodenogastrischer Gallereflux und Magensaftsekretion nach selektiv-proximaler Vagotomie (SPV) mit und ohne Pyloroplastik unter standardisierten Bedingungen gemessen.

Nach SPV fand sich sowohl in der Gruppe mit Pyloroplastik als auch in derjenigen ohne Drainageoperation ein signifikanter Anstieg des basalen Serumgastrins im Vergleich zu den präoperativ gemessenen Vergleichswerten. Ähnliche Ergebnisse wurden von STADIL (1972) , KRAGELUND et al. (1973) , JAFFE et al. (1974) , SCHRUMPF et al. (1974) sowie BAUER et al. (1975) mitgeteilt. Lediglich CLARK et al. (1973) beobachteten einen leichten Abfall des basalen Serumgastrins nach SPV. Dies dürfte Folge einer ungenügenden Vagotomie sein , da im Patientengut von CLARK die basale Säuresekretion postoperativ ebenso hoch lag wie präoperativ.

Als Ursache für die erhöhten Nüchterngastrinspiegel nach Vagotomie kann das aktuelle Säuremilieu als bestimmender Faktor angesehen werden. Der Wegfall des negativen Säurerückkopplungsmechanismus bewirkt so eine ungehemmte , gesteigerte Gastrinausschüttung (HOLLE u. BAUER, 1975). Die Höhe des postoperativen basalen Serumgastrins korreliert mit dem Grad der Vollständigkeit der durchgeführten Vagotomie ("Vagotomieprofil") und kann als Beweis für die Regulation der antralen Gastrinfreisetzung durch die in den Parietalzellen gebildete Säure gewertet werden (STADIL et al., 1974 ; HOLLE, 1975 ; BAUER et al., 1975). Der pH-abhängige Anstieg des basalen Gastrins wird auch durch die Beobachtung von KORMANN et al. (1973), die ähnliche Verhältnisse wie nach SPV nach intragastraler Neutralisation mit Natriumbikarbonat fanden , unterstrichen.

Nach SPV mit und ohne Pyloroplastik fand sich gleichermaßen 5 bis 90 Minuten nach Stimulation mit einer standardisierten Testmahlzeit ein signifikanter Anstieg des Serumgastrins im Vergleich zu den präoperativen Vergleichswerten.

Ähnliche Ergebnisse wurden von SÄUBERLI et al. (1975) berichtet. Demgegenüber fanden CLARK et al. (1973) nach SPV einen geringeren postprandialen Gastrinanstieg als präoperativ, während JAFFE et al. (1974) ebenfalls einen signifikant höheren postprandialen Gastrinanstieg nach SPV beschrieben. KORMANN et al. (1973) beobachteten nach SPV ebenfalls einen erhöhten postprandialen Gastrinanstieg. Dieser Anstieg konnte bei nicht operierten Ulkuspatienten durch konstante intragastrale Bikarbonatinfusion während einer Proteinmahlzeit imitiert werden.

Als Ursache der erhöhten nahrungsstimulierten Gastrinausschüttung nach SPV kann auch hier das alkalischere Milieu im Antrum diskutiert werden. Diese Theorie wird durch Untersuchungen von JACKSON et al. (1972) und BECKER et al. (1974) bestätigt, die durch elektrische bzw. lokale chemische Gastrinstimulation und Perfusion des Antrums mit alkalischen Lösungen einen Gastrinanstieg im Serum einer Antrumvene fanden, der bei saurem Milieu nicht feststellbar war.

Als weitere Möglichkeit für eine erhöhte Gastrinsekretion nach Vagotomie muß der duodenogastrische Reflux diskutiert werden (ROTHMUND et al., 1976). DAVENPORT (1968), BUDI et al. (1971) sowie NAHRWALD (1972) fanden, daß die Fähigkeit der Gallensalze, die Oberflächenspannung herabzusetzen, die Zugänglichkeit oder Leistungsfähigkeit anderer lokaler, die Gastrinproduktion stimulierender Faktoren synergistisch erhöht.

Ein Vergleich der Gastrinanalysen zwischen der Gruppe SPV und der Gruppe SPV-P zeigte keinen signifikanten Unterschied der Werte für die basale und die stimulierte Gastrinsekretion.

Ein Einfluß der Drainageoperation und des dadurch induzierten duodenogastrischen Refluxes auf die Gastrinsekretion konnte nach den eigenen Untersuchungen demnach nicht nachgewiesen werden. Die von BEDI und NAHRWALD nachgewiesene Freisetzung von Gastrin nach Kontakt von Gallensalzen mit der Antrumschleimhaut konnte nicht bestätigt werden.

BAUER et al. (1975) berichteten über ähnliche Ergebnisse, in denen sich die Nüchternwerte der Patienten, bei denen eine SPV ohne Pyloroplastik durchgeführt worden war, nicht signifikant von den Gastrinwerten der Patienten mit Drainageoperation unterschieden. KORMANN et al. (1973) sahen nach SPV mit und ohne Pyloroplastik nach einer Nahrungsaufnahme einen nahezu identischen Verlauf der Serumgastrinkurven. Dagegen beschrieben JAFFE et al. (1974) bei Patienten mit SPV ohne Pyloroplastik einen wesentlich stärkeren Anstieg des Gastrins nach Nahrungsaufnahme, als bei Patienten mit gleichzeitig durchgeführter Pyloroplastik. Möglicherweise beruhen die unterschiedlichen Ergebnisse der einzelnen Arbeitsgruppen auf den unterschiedlichen Operationstechniken und dem ungleichen Krankengut.

Der duodenogastrische Gallereflux wurde mit der Bromthalein-refluxprüfung (BRP) im Rahmen einer Magensekretionsanalyse (Pentagastrintest, PGT) gemessen.

Unter physiologischen Bedingungen tritt ein duodenogastrischer Reflux von Galle, Pankreas- und Dünndarmsaft nicht oder nur selten auf (BEAUMONT, 1825; CAPPER, 1967; KEIGHLEY u. ALEXANDER-WILLIAMS, 1975).

In den hier vorgelegten Untersuchungen wurde nach SPV mit Pyloroplastik ein signifikant vermehrter Gallereflux gemessen, während in der Gruppe ohne Pyloroplastik kein Reflux festgestellt wurde.

Die Ergebnisse stimmen mit Beobachtungen von CAPPER (1967), VAN HEERDEN et al. (1969), DRAPANAS und BETHEA (1974), KEIGHLEY et al. (1975) und ROTHMUND et al. (1976) überein, die nach verschiedenen chirurgischen Eingriffen, welche zu entsprechenden funktionellen und anatomischen Veränderungen am Magen bzw. Pylorus führen, einen Reflux von alkalischem Sekret feststellten.

Demgegenüber konnte KILBY (1970) nach Eingriffen am Pylorus keinen Reflux feststellen. Nach seiner Meinung wird die Kontraktionsfähigkeit des Duodenums nach Erweiterung des gastro-duodenalen Übergangs infolge Durchtrennung der Ringmuskulatur im distalen Antrum und im Bulbus duodeni vermindert, womit ebenfalls eine starke Retroperistaltik eingeschränkt wird. Hinzu komme noch die durch den fehlenden Pylorusschluß mangelnde Durchmischung und schnellere Entleerung des Mageninhaltes nach Vagotomie und Pyloroplastik, die einen möglicherweise erfolgenden Reflux rascher aufhebe.

Nach Untersuchungen von ORMSBEE et al. (1974) bleibt die motorische Koordination des antro-duodenalen Segments ebenfalls nach Pyloroplastik erhalten.

Die in den eigenen Untersuchungen gefundene duodenogastrische Regurgitation nach SPV-P ist allein durch die operativ induzierte Inkompetenz des Pylorus bedingt. Bei einer Erhaltung des

natürlichen Magenausgangs konnte dementsprechend nach SPV kein Reflux dokumentiert werden. Diese Untersuchungen weisen auf die refluxverhindernde Funktion des gesunden Pylorus hin. Während der Duodenalsystole übersteigt der intraluminäre Bulbusdruck den Antrumdruck, der Pylorus verschließt sich synchron mit der Duodenalkontraktion und vermindert so den duodenogastrischen Reflux (JOHNSON, 1961; CAPPER, 1967; ROTHMUND u. NEHER, 1977).

Obwohl nach trunkulärer und selektiver Vagotomie und Pyloroplastik die zu rasche Entleerung von festen und flüssigen Speisen (CLARKE u. ALEXANDER-WILLIAMS, 1973) einem duodenogastrischen Reflux entgegenwirkt, ist nach Untersuchungen von ROTHMUND et al. (1976) ein Reflux nachweisbar und der Kontakt des regurgitierten Duodenalsaftes mit der Antrumschleimhaut lange ausreichend, um dort morphologische Veränderungen herbeizuführen.

LAWSON (1964), DU PLESSIS und W'SRAND (1965) sowie DRAPANAS und BETHEA (1974) fanden in klinischen und experimentellen Studien histologische Veränderungen der Magenschleimhaut unter dem Einfluß eines duodenogastrischen Refluxes, nachdem bereits SMITH (1914) und GRANT et al. (1951) auf die zerstörende Wirkung der Galle auf die Magenschleimhaut hingewiesen hatten. Die von DAVENPORT (1968) nachgewiesene Zerstörung der Mukosabarriere durch Gallensalze wird durch Ergebnisse von LAWSON (1964), DU PLESSIS und W'SRAND (1965), CAPPER (1967) und RHODES et al. (1969) unterstützt, so daß die geforderte pathogenetische Kette Gallereflux - Gastritis - Ulkus für einen Teil der Magenulzera als gesichert angesehen werden kann.

OTTENJANN (1974) diskutiert eine Abhängigkeit des Grades und der Ausdehnung der Gastritis von der Dauer und Intensität des Refluxes ; diese Befunde werden von ROTHMUND et al. (1976) bestätigt , die außerdem einen Zusammenhang zwischen duodeno-gastrischem Reflux und postoperativen Beschwerden fanden.

Nach selektiv-proximaler Vagotomie erfolgte im Mittel eine basale Säurereduktion (BAO) von 75 % , ein Rückgang der stimulierten Sekretion (MAO) um 50 % und der Spitzensekretion (PAO) um ebenfalls 50 %. Diese Werte entsprechen in etwa den beim Menschen nach Vagotomie bekannten Normalwerten.

Die Reduktion der basalen Säuresekreptionsleistung um mehr als $\frac{2}{3}$ zeigt den Einfluß der Vagotomie auf die kephale Sekretionsphase des Magens. Die Reduktion der Stimulanswerte um etwa 50 % zeigt , daß nach Vagotomie auch eine deutlich verminderte Ansprechbarkeit der Belegzelle auf den Stimulansreiz eintritt.

Ein Unterschied der Säurewerte zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne Pyloroplastik wurde nicht festgestellt.

Die Steuerung der Gastrinausschüttung wird durch das aktuelle intragastrale Säuremilieu bestimmt. Mit der Reduktion von BAO , MAO und PAO korreliert der signifikante Anstieg der basalen und der postprandialen Gastrinausschüttung im Vergleich zu den präoperativ gemessenen Werten.

8. Zusammenfassung

In den vorgelegten Untersuchungen wurde der Einfluß der selektiv-proximalen Vagotomie (SPV) und der SPV mit zusätzlicher Pyloroplastik (SPV-P) auf die Gastrin- und Säuresekretion , sowie den duodenogastrischen Gallereflux bei insgesamt 21 Patienten geprüft.

Die basale Gastrinsekretion war sowohl nach SPV als auch nach SPV-P im Vergleich zu den präoperativen Meßwerten signifikant erhöht.

Nach Stimulation war die Gastrinsekretion nach SPV-P signifikant erhöht ; nach SPV lagen die stimulierten Gastrinspiegel ebenfalls signifikant höher als die präoperativ gemessenen Werte.

Nach Stimulation mit einer proteinreichen Nahrung kam es in beiden Gruppen sowohl prä- als auch postoperativ zu einem signifikanten Anstieg der Gastrinsekretion im Vergleich zu den entsprechenden Basalwerten.

Nach SPV tritt kein vermehrter duodenogastrischer Gallereflux auf. Eine mit nach SPV kombinierte Pyloroplastik verursacht hingegen eine signifikante Vermehrung des als Markierungssubstanz verwendeten Bromsulphaleins im Magen-aspirat. Eine Zerstörung des Pylorus durch eine Pyloroplastik bewirkt somit eine Beeinträchtigung oder Verminderung seines Antirefluxmechanismus.

Ein Unterschied zwischen den postoperativen Serumgastrinkurven der Gruppen SPV und SPV-P konnte nicht festgestellt werden ; der nur nach SPV-P vermehrt auftretende Gallereflux hat somit keinen Einfluß auf die Gastrinausschüttung.

Die basale Säuresekretion (BAO) wurde insgesamt durch die Vagotomie in beiden Gruppen um 75 % , die stimulierte Sekretion (MAO) um 50 % und die Spitzensekretion (PAO) um 50 % gesenkt.

Säuresekretion und Gastrinausschüttung lassen eine negative Korrelation erkennen. Die durch Vagotomie erzielte Säurereduktion ist der auslösende Faktor für eine vermehrte basale und postprandiale Gastrinausschüttung ("Vagotomieprofil"). Die Säurewerte nach SPV-P unterschieden sich nicht von denjenigen nach SPV.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse gegen die Durchführung einer Drainageoperation im Zusammenhang mit der SPV.

9. Literaturverzeichnis

- AMDRUP , B.M.,
GRIFWITH , C.A. Selective vagotomy of the parietal cell
mass. Part I : With preservation of the
innervated antrum and pylorus
Ann.Surg. 170 (1969) , 207
- AMDRUP , B.M.,
JENSEN , H.E. Selective vagotomy of the parietal cell
mass preserving innervation of the un-
drained antrum
Gastroenterology 69 (1970) , 522
- AMDRUP , B.M.,
JENSEN , H.E.,
JOHNSTON , D.,
WALKER , B.E.,
GOLIGHER , J.C. Clinical results of parietal cell
vagotomy (highly selective vagotomy) ,
two to four years after operation
Ann.Surg. 180 (1974) , 279
- BARON , J.H. Acid secretion in duodenal ulcer
disease before and after surgery
Mt.Sinai.J.Med.(NY) 41 (1974) , 732
- BAUER , H.,
ARNOLD , R.,
TRACK , N.S.,
CREUTZFELDT , W.,
HOLLE , F. Einfluß der selektiv proximalen Vagotomie
auf die basale und postprandiale Gastrin-
freisetzung bei Ulcus duodeni-Patienten
Klin.Wschr. 53 (1975) , 209
- BAUER , H.,
HOLLE , F. Über die neue Ulkuschirurgie. Klinische
Auswertung von 878 Fällen.
Münch.Med.Wschr. 114 (1972) , 1833
- BEAUMONT , W. Experiments and observations on the
gastric juice and the physiology of
digestion
F.F. Allen , Pittsburgh 1833
Facsimile Edition
Boston 1929
- BECKER , H.D.,
REEDER , D.D.,
THOMPSON , J.C. Effect of truncal vagotomy with
pyloroplasty or with antrectomy on
food-stimulated gastrin values in
patients with duodenal ulcer
Surgery 74 (1973) , 580
- BECKER , H.D.,
REEDER , D.D.,
THOMPSON , J.C. Direct measurement of vagal release
of gastrin
Surgery 75 (1974) , 101

- BEDI , B.S.,
DEBAS , H.T.,
GILLESPIE , G.,
GILLESPIE , I.E.
- Effect of bile salts on antral
gastrin release
Gastroenterology 60 (1971) , 256
- BERGER , L., von ,
RAPTIS , S.,
DOLLINGER , H.,
PFEIFFER , E.F.
- Eine standardisierte Methode zur
Gastrinstimulation
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 80 (1974) , 513
- BERNARD , C.
- Lecons sur la physiologie du
systeme nerveux
Bailliere , Paris 1858
- BERSON , S.A.,
YALOW , R.S.
- Radioimmunoassay in gastroenterology
Gastroenterology 62 (1972) , 1061
- BIRCHER , E.
- Historisches und Klinisches
zur Vagotomie
Helv.Chir.Acta 15 (1948) , 356
- BLACK , R.B.,
ROBERTS , G.,
RHODES , J.
- The effect of healing on bile reflux
in gastric ulcer
Gut 12 (1971) , 552
- BLOCH , R.,
HABERICH , F.J.
- Mittelkettige Fettsäuren
Dtsch.Med.Wschr. 98 (1973) , 20
- BOLDYREFF , W.
- Der Übertritt des natürlichen
Gemisches aus Pankreassaft ,
Darmsaft und Galle in den Magen
Arch.Ges.Physiol.Pflüger
121 (1908) , 13
- BORG , I.
- Gastric flow and acidity before and
after Billroth-II and Billroth-I for
gastro-duodenal ulcer
Acta Chir.Scand., Suppl. 251 (1959)
- BRAITHWAITE , L.R.
- The role of bile in duodenal
regurgitation
Brit.J.Surg. 31 (1943) , 3
- BRODIE , B.
- Experiments and observations on the
influences of the nerves of the eight
pair and secretion of the stomach
Phil.Roy.Soc., London ,
Part 1 (1814) , 102

- BROOKS , F.P.,
ERTAN , A.,
HUGHES , W.,
LINDENTHAL , J.,
MC GUIRE , A.
- BURGE , H.
- CAPPER , W.M.
- CHARTERS , A.C.,
DAVIDSON , W.D.,
ODELL , W.D.,
THOMPSON , J.C.
- CHARTERS , A.C.,
ODELL , W.D.,
DAVIDSON , W.D.,
THOMPSON , J.C.
- CLARK , C.G.,
LEWIN , M.R.,
STAGG , B.H.,
WYLLIE , J.H.
- CLARKE , B.J.,
ALEXANDER-WILLIAMS , J.
- COCKING , J.B.,
GRECH , P.
- CREUTZFELDT , W.
- Prolonged gastric pH recording and serum gastrin in normal man. Abstract
Gastroenterology , 60 (1971) , 644
- Vagotomie
Thieme-Verlag , Stuttgart 1976
- Factors in the pathogenesis of gastric ulcer
Ann.Roy.Coll.Surg.Engl. 40 (1967) , 21
- Secretory and immunochemical properties of gastrin and pancreozymin-cholecystokinin
Gastroenterology 57 (1969) , 156
- Development of a radioimmunoassay for gastrin
Arch.Surg. 99/3 (1969) , 361
- Effect of proximal gastric vagotomy on gastric acid secretion and plasma gastrin
Gut 14 (1973) , 293
- The effect of preserving antral innervation and pyloroplasty on gastric emptying after vagotomy in man
Gut 14 (1973) , 300
- Pyloric reflux and the healing of gastric ulcers
Gut 14 (1973) , 555
- Origin , chemistry , physiology , and pathophysiology of the gastrointestinal hormones
Int.Symp.Wiesbaden 1969 ,
Schattauer-Verlag , Stuttgart ,
New York 1970

- DAVENPORT , H.W. Stimulation of gastric motility
by acid
Gastroenterology 52 (1967) , 198
- DAVENPORT , H.W. Destruction of the gastric mucosal
barrier by detergents and urea
Gastroenterology 54 (1968) , 175
- DAVENPORT , H.W. Gastric mucosal hemorrhage in dogs.
Effects of acid , aspirin and alcohol
Gastroenterology 56 (1969) , 439
- DAVENPORT , H.W. The gastric mucosal barrier
Digestion 5 (1972) , 162
- DELANEY , J.P.,
BROADIE , T.A.,
ROBBINS , P.L. Pyloric reflux gastritis : The
offending agent
Surgery 77 (1975) , 764
- DELANEY , J.P.,
CHENG , J.W.B.,
BUTLER , B.A.,
RITCHIE , W.F., jr. Gastric ulcer and regurgitation
gastritis
Gut 11 (1970) , 715
- DE MIGUEL , J. Selective vagotomy and pyloroplasty
in the treatment of gastric ulceration :
Some clinical observations and results
Brit.J.Surg. 57 (1970) , 338
- DE MIGUEL , J. Diarrea tras diversas formas de
vagotomia con y sin drenaje
complementario
Revta.Esp.Enferm.Apar.Dig.Nutr.
38 (1972) , 395
- DRAGSTEDT , L.R. Role of the vagus nerves in the
physiology of gastric secretion
Am.J.Surg. 117 (1969) , 813
- DRAGSTEDT , L.R.,
SCHAFER , F.W. Removal of the vagus innervation of
the stomach in gastroduodenal ulcer
Surg.St.Louis 17 (1945) , 742

- DRAGSTEDT , L.R.,
WOODWARD , E.R.,
SEITO , T.,
ISAZA , J.,
RODRIGUEZ , J.R.,
SAMIHAN , R.
- The question of bile regurgitation
as a cause of gastric ulcer
Ann.Surg. 174 (1971) , 548
- DRAPANAS , T.,
BETHEA , M.
- Reflux gastritis following
gastric surgery
Ann.Surg. 179 (1974) , 618
- DU PLESSIS , D.J.,
WISRAND , C.M.
- Pathogenesis of gastric ulceration
Lancet I (1965) , 974
- DURKIN , M.G.,
KUCERA , R.J.
- Effect of pH on vagal release of
gastrin
Gastroenterology 62 (1972) , 745
- EDKINS , J.S.
- On the chemical mechanism of
gastric secretion
Proc.Roy.Soc.B. 76 (1905) , 376
- EWERS , H.R.,
BROUWERS , H.-P.,
HENGSTEBEK , W.
- Serumgastrinspiegel bei Patienten mit
Magen- und Duodenalschleimhaut-
veränderungen
Med.Klin. 71 (1976) , 992
- EXNER , A.
- Ein neues Operationsverfahren bei
tabischen gastrischen Krisen
Dtsch.Z.Chir. 111 (1911) , 576
- EXNER , A.,
SCHWARTZMANN , E.
- Gastrische Krisen und Vagotomie
Mitt.Grenzgeb.Med.Chir. 28 (1914) , 15
- FINNEY , J.M.T.
- A new method of pyloroplasty
Bull.Johns Hopkins Hosp. 13 (1902) , 155
- FLINT , F.J.,
GRECH , P.
- Pyloric regurgitation and
gastric ulcer
Gut 11 (1970) , 735
- FRANKSSON , C.
- Selective abdominal vagotomy
Acta Chir.Scand. 96 (1948) , 409

- GEORGE , J.D.,
KENNEDY , T.,
CONNELL , A.M.
- Gastric emptying, acid secretion and duodenal regurgitation in gastric ulceration (Abstr.)
Gut 8 (1967) , 632
- GINGELL , J.C.,
DAVIES , M.W.,
SHIELDS , R.
- Effect of a synthetic gastrin-like pentapeptid upon the intestinal transport of sodium , potassium and water
Gut 9 (1968) , 111
- GOLIGHER , J.C.
- Elective surgical treatment of duodenal ulcer
Brit.Med.J. II (1973) , 420
- GOLIGHER , J.C.
- A technique for highly selective (parietal cell or proximal gastric) vagotomy for duodenal ulcer
Brit.J.Surg. 61 (1974) , 591
- GOLIGHER , J.C.,
PULVERTAFT , C.N.,
DE DOMBAL , F.T.,
CONYERS , J.H.,
DUTHIE , H.I.,
FEATHER , D.B.,
LATCHMORE , A.J.C.,
SHOESMITH , J.H.,
SMIDDY , F.C.,
WILSON-PEPPER , J.
- 5 - to - 8 year results of Leeds-York controlled trial of elective surgery for duodenal ulcer
Brit.Med.J. II (1968) , 781
- GOLIGHER , J.C.,
PULVERTAFT , C.N.,
IRVIN , T.T.,
JOHNSTON , D.,
WALKER , W.,
HALL , R.A.,
WILSON-PEPPER , J.,
MATHESON , T.S.
- Five-to-eight-year results of truncal vagotomy and pyloroplasty for duodenal ulcer
Brit.Med.J. I (1972) , 7
- GRANT , R.,
GROSSMANN , M.I.,
WANG , K.J.,
IVY , A.C.
- The cytolytic action of some gastrointestinal secretions and enzymes on epithelial cells of the gastric and duodenal mucosa
J.Cell.Comp.Physiol. 37 (1951) , 137
- GRASSI , G.
- A new test for complete nerve section during vagotomy
Brit.J.Surg. 58 (1971) , 187

- GRASSI , G.,
ORECCHIA , C.,
SBUELZ , B.,
GRASSI , G.B.
Early results of the treatment of
duodenal ulcer by ultra selective
vagotomy without drainage
Surg.Gynec.Obstet. 136 (1973) , 726
- GREGORY , H.,
HARDY , P.M.,
JONES , D.S.,
KENNER , G.W.,
SHEPPARD , R.C.
The antral hormone gastrin.
Structure of gastrin
Nature 204 (1964) , 931
- GREGORY , R.A.,
TRACY , H.J.
The preparation and properties
of gastrin
J.Physiol. 156 (1961) , 523
- GREGORY , R.A.,
TRACY , H.J.
The constitution and properties of
two gastrins extracted from hog
antral mucosa
Gut 5 (1964) , 103
- GREGORY , R.A.,
TRACY , H.J.
Isolation of two gastrins from
human antral mucosa
Nature 209 (1966) , 583
- GROSSMANN , M.I.
Stimulation and secretion of acid by
distension of denervated fundic
pouches in dogs
Gastroenterology 41 (1961) , 385
- GROSSMANN , M.I.
Integration of neural and hormonal
control of gastric secretion
Physiol. 6 (1963) , 349
- GROSSMANN , M.I.
Neural and hormonal stimulation of
gastric secretion of acid
In: Handbook of physiology , Sect. 6 ,
Vol. II : Alimentary Canal Chapt. 47 , 835
Amer.Physiol.Soc., Washington 1967
- GROSSMANN , M.I.
Gastrin and its activities
Nature 228 (1970) , 1147

GROSSMANN , M.I.,
GUTH , P.H.,
ISENBERG , J.I.,
PASSARO , E.P.,
ROTH , B.E.,
STURDEVANT , R.A.L.,
WALSH , J.H.

A new look at peptic ulcer
Ann.Intern.Med. 84 (1976) , 57

GROSSMANN , M.I.,
ROBERTSON , C.R.,
IVY , A.C.

Proof of a hormonal mechanism for
gastric secretion - the hormonal
transmission of the distension
stimulus

Amer.J.Physiol. 153 (1948) , 1

HANSKY , J.,
KORMANN , M.G.

Immunoassay studies in peptic ulcer

In: Clinics in Gastroenterology :
Peptic ulcer 2 , 275 - 291
(Saunders , London 1973)

HARKINS , R.N.,
SCHNITZ , E.J.,
HARPER , H.P.,
SAUVAGE , L.R.,
MOORE , H.G., jr.,
STORER , E.H.,
KANAR , E.A.

A combined physiologic operation for
peptic ulcer (partial-distal
gastrectomy , vagotomy and
gastroduodenostomy) ; a preliminary
report

West.J.Surg. 61/6 (1953) , 316

HEDENSTEDT , S.

Selektive proximale Vagotomie

In: BURGE , H. (ed.): Vagotomie
Thieme-Verlag , Stuttgart 1976 , S. 109

HEDENSTEDT , S.,
LUNDQUIST , G.

Antrectomy plus jejunal transposition
plus selective vagotomy

Acta Chir.Scand. 134 (1968) , 373

HEDENSTEDT , S.,
LUNDQUIST , G.,
MOBERG , S.

Selective proximal vagotomy (SPV) in
the treatment of the duodenal ulcer

Acta Chir.Scand. 138 (1972) , 591

HEERDEN , J.A., van ,
PRIESTLEY , J.T.,
FARROW , G.M.,
PHILLIPS , G.F.

Postoperative alkaline reflux gastritis

Amer.J.Surg. 118 (1969) , 427

HEINKE , H.

In: FRONMÜLLER , F.: Operation der
Pylorusstenose , S.13

Erlangen-Fürth , 1886

- HOLLE , F.
Vagotomie
Fortbildungskurs B
92.Tagung Dtsch.Ges.Chir.,
München 1975
- HOLLE , F.,
BAUER , H.
Definitive statements on selective
proximal vagotomy with pyloroplasty
as a stomach-preserving method in
surgery of gastro-duodenal ulcer
26.Congr.Soc.Int.Chir.,
Edinburgh 1975
- HOLLE , F.,
BAUER , H.,
HOLLE , G.,
KONZ , B.,
LISSNER , J.,
WÜNSCH , E.
Clinical results of selective
proximal vagotomy (SPV) in
gastro-duodenal ulcer (GDU)
Langenbecks Arch.Chir.
330 (1972) , 197
- HOLLE , F.,
HART , W.
Neue Wege der Chirurgie des
Duodenalulkus
Med.Klin. 62 (1967) , 441
- HUMPHREY , C.S.,
JOHNSTON , D.,
WALKER , B.E.,
FULVERTAFT , C.N.,
GOLIGHER , J.C.
Incidence of dumping after truncal
and selective vagotomy with pyloro-
plasty and highly selective vagotomy
without drainage procedure
Br.Med.J. 111 (1972) , 785
- IMBERG , K.R.
Proximal selective vagotomy
Chir.Gastroent. 3 (1969) , 475
- IVEY , K.J.
Gastric mucosal barrier
Gastroenterology 61 (1971) , 247
- IVEY , K.J.,
CLIFTON , J.A.,
HUBEL , K.A.,
DEN BISTEN , L.
Effect of bile salts on back diffusion
of hydrogen ions in the human gastric
mucosa
J.Lab.& Clin.Med. 74 (1969) , 886
- IVEY , K.J.,
DEN BESTEN , L.,
BELL , S.
Absorption of bile salts from the
human gastric mucosa
J.Appl.Physiol. 29 (1970) , 806

- JABOULAY , M. La gastroenterostomie , la
 jejuno-duodenostomie , la resection
 du pylore
Arch.Prov.Chir. 1 (1892) , 1
- JACKSON , R.S. Anatomic studies of the vagus nerves
 with a technique of transabdominal
 selective gastric vagus resection
Arch.Surg. 57 (1948) , 333
- JACKSON , B.M.,
REEDER , D.D.,
THOMPSON , J.C. Dynamic characteristics of gastrin
 release
Amer.J.Surg. 123 (1972) , 137
- JAFFE , B.M.,
CLEDINNNEN , B.G.,
CLARKE , B.C.,
ALEXANDER-WILLIAMS , J. Effect of selective and proximal
 gastric vagotomy on serum gastrin
Gastroenterology 66 (1974) , 944
- JAMES , A.H.,
PICKERING , G.W. The role of gastric acidity in the
 pathogenesis of peptic ulcer
Clinical Science 8 (1949) , 181
- JOHNSON , H.D. The pylorus : Its function and some
 surgical considerations
Proc.Roy.Soc.Med. 54 (1961) , 18
- JOHNSTON , D. Highly selective vagotomy
MD Thesis Glasgow , 1972
- JOHNSTON , D. Highly selective vagotomy.
 Progress report
Gut 15 (1974) , 748
- JOHNSTON , D. Highly selective vagotomy
Prog.Surg. 14 (Karger , Basel 1975) , 1
- JOHNSTON , D.,
HUMPHREY , C.S.,
SMITH , R.B.,
WILKINSON , A.R. Treatment of gastric ulcer by highly
 selective vagotomy without a drainage
 procedure : an interim report
Br.J.Surg. 59 (1972 a) , 787

JOHNSTON , D.,
LYNDON , P.J.,
SMITH , R.B.,
HUMPHREY , C.S.

Highly selective vagotomy without a
drainage procedure in the treatment
of hemorrhage , perforation , and
pyloric stenosis due to peptic ulcer
Brit.J.Surg. 60 (1973) , 790

JOHNSTON , D.,
WILKINSON , A.R.

Highly selective vagotomy without a
drainage procedure in the treatment
of duodenal ulcer
Brit.J.Surg. 56 (1969) , 626

JOHNSTON , D.,
WILKINSON , A.R.

Highly selective vagotomy without a
drainage procedure in the treatment
of duodenal ulcer
Brit.J.Surg. 57 (1970) , 289

JOSEPH , W.L.,
RIVERA , R.A.,
O'KIEFE , D.A.,
GEELHOED , G.W.,
MC CUNE , W.S.

Management of postoperative alkaline
reflux gastritis
Ann.Surg. 177 (1973) , 655

KEIGHLEY , M.R.B.,
ASQUITH , P.,
ALEXANDER-WILLIAMS , J.

Duodenogastric reflux : A cause of
gastric mucosal hyperaemia and
symptoms after operations for
peptic ulceration
Gut 16 (1975) , 28

KILBY , J.O.

Duodenogastric reflux and
pyloric surgery
Gastroenterology 58 (1970) , 593

KORMANN , M.G.,
HANSKY , J.,
COUPLAND , G.A.E.,
CUMBERLAND , V.H.

Serum gastrin in duodenal ulcer.
Part IV : Effect of selective gastric
vagotomy
Gut 13 (1972 b) , 163

KORMANN , M.G.,
HANSKY , J.,
COUPLAND , G.A.E.,
CUMBERLAND , V.H.

Gastrin studies after parietal cell
vagotomy
Digestion 8 (1973 a) , 1

KRAGELUND , E.,
NIELSEN , A.,
DRETTLER , R.,
FISCHER , J.E.

Parietal cell vagotomy without antral
drainage and selective gastric vagotomy
with drainage in patients with
duodenal ulcer
Surg.Forum 24 (1973) , 365

KRONBORG , O.,
MADSEN , P.

A controlled , randomized trial of
highly selective vagotomy versus
selective vagotomy and pyloroplasty
in the treatment of duodenal ulcer
Gut 16 (1975) , 268

KRONBORG , O.,
STADIL , F.,
REHFFELD , J.F.,
CHRISTIANSEN , P.M.

Relationship between serum gastrin
concentrations and gastric acid
secretion in duodenal ulcer patients
before and after selective and
highly selective vagotomy
Scand.J.Gastroent. 8 (1973) , 491

LARGIADER , F.,
AMMANN , R.,
DEUCHER , F.,
DEYHLE , P.,
HEFTI , M.L.,
JENNY , S.,
SÄUBERLI , H.

Proximale selektive Vagotomie :
die optimale Ulkustherapie ?
Dtsch.Med.Wschr. 101 (1976) , 1886

LATARJET , N.A.

Resection des nerfs de l'estomac
technique opératoire resultat
cliniques
Bull.Acad.Med. 87 (1922) , 681

LAWSON , H.H.

Effect of duodenal contents on the
gastric mucosa under experimental
conditions
Lancet 1 (1964) , 469

LIIVAG , I.,
ROLAND , M.

Selective proximal vagotomy in the
treatment of gastroduodenal ulcers
Scand.J.Gastroent. 8 (1973) , 10

LIEDBERG , G.,
OSCARSON , J.

Selective proximal vagotomy -
short-term follow-up of 80 patients
Scand.J.Gastroent. 8 (1973) , 12

LYNDON , P.J.,
GREENALL , R.,
SMITH , R.B.,
GOLIGHER , J.C.,
JOHNSTON , D.

Serial insulin tests over a 5-year-
period after highly selective
vagotomy for duodenal ulcer
Gastroenterology 69 (1975) , 1188

MADSEN , P.,
KRONBORG , O.

A double-blind trial of highly selective
vagotomy without drainage and selective
vagotomy with pyloroplasty in the
treatment of duodenal ulcer

- MAIWALD , L. Erweiterte Verfahren der Magen-
funktionsdiagnostik
In: BARTELHEIMER , H., H.A. KÜHN ,
V. BECKER , F. STELZNER :
Gastroenterologie und Stoff-
wechsel , Bd. 4
Stuttgart 1973
- MARTINI , G.A.,
SCHMIDT , H.A. Physiologie des Magens
In: SIEGENTHALER , W. (ed.) :
Klinische Pathophysiologie
Thieme-Verlag , Stuttgart 1970
- MAYER , G.,
ARNOLD , R.,
FEURLE , G.,
FUCHS , K.,
KETTERER , H.,
TRACK , N.S.,
CREUTZFELDT , W. Influence of feeding and sham feeding
upon serum gastrin and gastric acid
secretion in control subjects and
duodenal ulcer patients
Scand.J.Gastroent. 9 (1974) , 703
- MC GUIGAN , J.E. Immunochemical studies with synthetic
human gastrin
Gastroenterology 54 (1968) , 1005
- MC GUIGAN , J.E.,
TRUDEAU , W.L. Serumgastrin concentrations in
pernicious anaemia
New Engl.J.Med. 282 (1970) , 358
- MC LEAN , H.,
GRIFFITH , W.J. The factors influencing the concentra-
tion of hydrochloric acid during
gastric digestion
J.Physiol. 65 (1928) , 63
- MIKULICZ , J. Zur operativen Behandlung des
stenosierenden Magengeschwürs
Arch.Klin.Chir. 37 (1888) , 79
- MOBERG , S.,
HEDENSTEDT , S. Selective proximal vagotomy :
A three year follow-up
Scand.J.Gastroent. 8 (1973) , 9
- MOORE , S.D. Follow-up of vagotomy in duodenal ulcer
Gastroenterology 11 (1948) , 442

- MORLEY , J.S. Structure function relationship on
gastrin-like peptide
Proc.Roy.Soc.B. 170 (1968) , 97
- NAHRWALD , D.L. Bile as a gastric secretory stimulant
Surgery 71 (1972) , 157
- NAHRWALD , D.L.,
COOKE , A.R.,
GROSSMANN , M.I. Choleresis induced by stimulation of
the gastric antrum
Gastroenterology 52 (1967) , 18
- NEWTON , W.T.,
JAFFE , B.M. The fate of intravenously
administered radiolabelled gastrin
Surgery 69 (1971) , 34
- ORMSBEE , H.S.,
SPRINGFIELD , A.C.,
WEDDLE , C.O.,
BASS , P. The effects of liquid test meals and
drugs on canine antroduodenal
contractile activity following
parietal cell or truncal vagotomy
with or without pyloroplasty
Proc.4th Int.Sympos.Gastroent.Mot.,
Session V , 555
Vancouver 1974
- OTTENJANN , R. Neue Aspekte der Pathophysiologie
und Therapie der Ulcuskrankheit
Dtsch.Med.Wschr. 99 (1974) , 1321
- PAVLOV , J.P.,
SCHUMOVA-
SIMANOWSKAJA , E. Innervation der Magendrüsen beim Hunde
Centr.Physiol. 3 (1889) , 113
- FRESHAW , R.M.,
COOKE , A.R.,
GROSSMANN , M.I. Pancreatic secretion induced by
stimulation of the pyloric gland
area of the stomach
Science 148 (1965) , 1347
- RHODES , J.,
BARNARDO , D.E.,
PHILLIPS , S.F.,
ROVELSTAD , R.A.,
HOFMANN , A.F. Increased reflux of bile into the
stomach in patients with gastric ulcer
Gastroenterology 57 (1969) , 241

- RHODES , J.,
CALCRAFT , B.
Ätiology of gastric ulcer with special
reference to the roles of reflux and
mucosal damage
Clin.Gastroent. 2 (1973) , 227
- ROSATI , I.
La vagotomia selettiva prossimale
allargata nella cura chirurgica
dell'ulcera duodenale
Osped.Ital.Chir. 36 (1973) , 53
- ROTHMUND , M.
Magenentleerung , Serum-Gastrin und
duodenogastrischer Reflux nach
proximaler gastraler Vagotomie mit
und ohne Pyloroplastik
Habil.-Schrift , Mainz 1976
- ROTHMUND , M.
Duodenogastrischer Reflux
31.Tagg.Dtsch.Ges.Verd.Stoff-
wechselkrankh.,
Travemünde 1976
- ROTHMUND , M.,
DEISLER , G.,
KAUFMANN , A.,
HÖHN , P.
Duodenogastrischer Reflux nach
Vagotomie und Pyloroplastik
Langenbecks Arch.Klin.Chir.
340 (1976) , 167
- ROTHMUND , M.,
NEHER , M.
Zur Kenntnis der alkalischen
Refluxgastritis
Med.Klin. 72 (1977) , 312
- SÄUBERLI , H.,
LARGIADER , F.,
VETTER , W.
Das Magenantrumphormon Gastrin (I)
Schweiz.Med.Wschr. 20 (1974) , 709
- SÄUBERLI , H.,
LARGIADER , F.,
VETTER , W.
Das Magenantrumphormon Gastrin (II)
Schweiz.Med.Wschr. 21 (1974) , 745
- SÄUBERLI , H.,
LARGIADER , F.,
DEYHLE , P.,
VETTER , W.,
NÜEGCH , H.J.,
JENNY , S.,
ALMANN , S.
Serum-Gastrin-Analyse zur Beurteilung
des Vagotomie-Erfolges
Langenbecks Arch.Chir.
Suppl.Chir.Forum 77 (1974)

- SÄUBERLI , H.,
LARGIADER , F.,
DEYELE , P.,
VETTER , W.,
NÜESCH , H.J.,
JIMNY , S.,
AMMANN , S.
- Resultate der proximal-selektiven
Vagotomie mit und ohne Pyloroplastik
Helv.Chir.Acta 42 (1975) , 543
- SCHROCK , TH.R.
- Vagotomy in the selective treatment of
duodenal ulcer.Progress report
Gastroenterology 68 (1975) , 1615
- SCHRUMPF , E.,
ROLAND , M.,
LIAVAG , I.
- Serumgastrin and gastric acid secretion
before and after proximal gastric
vagotomy
Scand.J.Gastroent. 9 (1974) , 115
- SCHUMPELICK , V.,
RAUCHENBERGER , B.
- Duodenogastraler Reflux und
Stressulkus
Dtsch.Med.Wschr. 101 (1976) , 1647
- SCUDAMORE , H.H.,
ECKSTAM , E.E.,
FENCIL , W.J.,
JARANILLO , C.A.
- Bile reflux gastritis
Amer.J.Gastroent. 60 (1973) , 9
- SHAY , H.,
KATZ , A.B.,
SCHLOSS , E.M.
- Experimental studies in gastric
physiology : evaluation of the role
of duodenal regurgitation in the
control of gastric acidity in man
Arch.Int.Med. 50 (1932) , 605
- SMITH , G.M.
- An experimental study of the relation
of bile to ulceration of the mucous
membrane of the stomach
J.Med.Res. 30 (1914) , 427
- SPENCER , W.H.,
MEYER , G.P.,
REHFUSS , M.E.,
HAWK , P.B.
- Gastrointestinal studies XII.
Direct evidence of duodenal regurgitation
and its influence upon the chemistry and
function of the normal human stomach
Amer.J.Physiol. 39 (1916) , 459
- STADAAS , J.,
AUNE , S.
- Intragastric pressure/volume relation-
ship before and after vagotomy
Acta Chir.Scand. 136 (1970) , 611

- STADIL , F. Effect of vagotomy on gastrin release during insulin hypoglycaemia in ulcer patients
Scand.J.Gastroent. 7 (1972) , 226
- STADIL , F.,
REHFELD , J.F.,
CHRISTIANSEN , P.M.,
KRONBORG , O. Gastrin response to food in duodenal ulcer patients before and after selective or highly selective vagotomy
Brit.J.Surg. 61 (1974) , 884
- STERN , D.H.,
WALSH , J.H. Gastrin release in postoperative ulcer patients : evidence for release of duodenal gastrin
Gastroenterology 64 (1973) , 363
- TANNER , N.C. Selektive proximale Vagotomie
In: BURGE , H. (ed.) : Vagotomie , S. 129
Thieme-Verlag , Stuttgart 1976
- TEORELL , T. Untersuchungen über die Magensaftsekretion
Scand.Arch.Physiol. 66 (1933) , 225
- THOMPSON , J.C.,
REEDER , D.D.,
DAVIDSON , W.D.,
CHARTERS , A.C.,
BRÜCKNER , W.I.,
LEMMI , C.A.R.,
MILLER , J.H. Effect of hepatic transit of gastrin , pentagastrin and histamine measured by gastric secretion and by assay of hepatic vein blood
Ann.Surg. 170 (1969) , 493
- VATIER , J.,
BONFILS , S. Neuere Befunde über das Gastrin
In: BURGE , H. (ed.) : Vagotomie , S. 26
Thieme-Verlag , Stuttgart 1976
- WASTELL , C. Chronic duodenal ulcer
London , Butterworths 1972
- WASTELL , C.,
COLIN , J.F.,
MC NAUGHTON , J.I. Proximal gastric vagotomy with and without pyloroplasty , the present position
Europ.Surg.Res. 6 (1974) , 1
- WASTELL , C.,
COLIN , J.F.,
MC NAUGHTON , J.I.,
GLEESON , J. Selective proximal vagotomy with and without pyloroplasty
Brit.Med.J. 1 (1970) , 437

- WEINBERG , J.A. Pyloroplasty and vagotomy for
duodenal ulcer. Current problems
in surgery
Year book Med.Publ., Chikago 1964
- WEWALKA , F. Untersuchungen über die Funktion der
Leber
In: DEUTSCH , E., G. GEYER :
Laboratoriumsdiagnostik , S. 55
Steinkopf-Verlag , Berlin 1969
- WORMSLEY , K.G. Aspects of duodeno-gastric reflux
in man
Gut 13 (1972) , 243
- WYLLIE , J.H.,
BOULOS , P.B.,
LEWIN , M.R.,
STAGG , B.H.,
CLARK , C.G. Plasma gastrin and acid secretion in man
following stimulation by food , meat
extract and insulin
Gut 13 (1972) , 887
- YALOW , R.S.,
BERSON , S.A. Radioimmunoassay of gastrin
Gastroenterology 58 (1970) , 1
- YALOW , R.S.,
BERSON , S.A. And now "big big gastrin"
Biochem.Biophys.Res.Commun.
48 (1972) , 391
- ZUMTOBEL , V.,
ENGELKE , B.,
MARRIE , C.,
MÜHE , E. Proximale selektive Vagotomie.
(Resultate einer prospektiven Studie)
94.Tagg.Dtsch.Ges.Chir.,
München 1977

LEBENS LAUF

Am 1. Mai 1949 wurde ich als Sohn des Heinrich Zimmermann und seiner Ehefrau Anni geborene Dicks in Krefeld-Linn geboren. Von 1955 bis 1959 besuchte ich die katholische Volksschule in Pfalzdorf , anschließend das Städt. Neusprachl. Gymnasium in Goch , wo ich am 4. Juli 1967 die Reifeprüfung ablegte. 1968 bis 1970 studierte ich Physik an der Universität zu Köln , ab Wintersemester 1970/71 studierte ich Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Am 22.3.1972 legte ich dort die Naturwissenschaftliche Vorprüfung ab , am 22.3.1973 die Ärztliche Vorprüfung. Auch die klinischen Semester verbrachte ich an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und legte hier am 8. Dezember 1976 das Ärztliche Staatsexamen ab. In der Zeit vom 16.2. bis 15.7.1977 war ich in der Pathologie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz als Medizinalassistent tätig , vom 1.8.1977 bis zum 30.4.1978 zunächst auf der Inneren Abteilung , anschließend auf der Chirurgie des Kreiskrankenhauses in Rastatt. Meine Approbation als Arzt erhielt ich am 31. März 1978. Seit dem 13. Mai 1978 bin ich mit der Ärztin Brigitte Kolbe verheiratet.

Schlangenbad , den 15. Juni 1978

Manfred Zimmermann

